FACULTÉ DE MÉDECINE - LARIBOISIÈRE SAINT-LOUIS

PARIS VII

Année 1973

N° 91

THÈSE

pour le

DOCTORAT en MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

HEMERAY, épouse FATTET Martine-Francine

5-09-1945 - OLIVET (Loiret)

Présentée et soutenue publiquement

le

L'INTÉRÊT DU BIOGRAMME DES CANCÉREUX EN MÉDECINE PRATICIENNE

(à propos de 100 cas)

Président : Monsieur JEAN-BERNARD, Professeur

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549224_0018

FACULTE DE MEDECINE - LARIBOISIERE SAINT-LOUIS

PARIS VII

Année 1973

N°

THESE

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

HEMERAY, épouse FATTET Martine - Francine

5/09/1945 - OLIVET (Loiret)

Présentée et soutenue publiquement

le

L'INTERET DU BIOGRAMME DES CANCEREUX EN MEDECINE PRATICIENNE

(à propos de 100 cas)

Président : Monsieur JEAN - BERNARD, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTE DE MEDECINE PARIS-LARIBOISIERE-SAINT-LOUIS

CORPS PROFESSORAL

Année 1972 - 1973

DOYENS HONORAIRES : Professeur J. BERNARD, Professeur J.J. BERNIER

PROFESSEURS HONORAIRES : M. AUBRY, C. LAUNAY, R. WORMS.

Doyen : Professeur Et. FOURNIER

PROFESSEURS

Dermatologie

G. DEGOS	Prof. de Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.
F. DUPERRAT	Prof. de Dermatologie
J. CIVATTE	Prof. Agrégé
A. PUISSANT	Prof. Agrégé
S. BELAICH	Prof. Agrégé

Rhumatologie

S. DE SEZE	Prof. de Clinique Rhumatologique
A. RYCKEWAERT	Prof. Agrégé
M. KAHN	Prof. Agrégé
A. DRYLL	Prof. Agrégé

Gastro-Entérologie

J.J. BERNIER	Prof. de Clinique gastro-entérologique
J.P. FERRIER	Prof. Agrégé
J.C. RAMBAUD	Prof. Agrégé

Endocrinologie

J. CANIVET	Professeur
G. CATHELINEAU	Professeur Agrégé

Médecine

D. KUNTZ	Prof. Agrégé
J. ROUFFY	Prof. Agrégé

Chirurgie

J. PERROTIN	Prof. de Pathologie Chirurgicale
P. HAUTEFEUILLE	Prof. Agrégé

Orthopédie, Traumatologie
Chirurgie Plastique

P. BANZET	Prof. Agrégé
J. WITWOET	Prof. Agrégé

Neuro-Chirurgie

R. HOUDART	Professeur
J. COPHIGNON	Prof. Agrégé

Hématologie

J. BERNARD	Prof. de Clinique des maladies du sang
J. DAUSSET	Prof. d'Immunologie-Hématologie
M. BOIRON	Professeur
M. SELIGMANN	Professeur
Y. NAJEAN	Prof. sans chaire
J. CAEN	Prof. Agrégé
J. COLOMBANI	Prof. Agrégé
C. JACQUILLAT	Prof. Agrégé
G. SCHAISON	Prof. Agrégé

Cardiologie

Y. BOUVRAIN	Prof. de Clinique Cardiologique

J.J. WELTI Prof. sans chaire
H.SLAMA-CHALOUM Prof. Agrégé
R. GOURGON Prof. Agrégé
G. MOTTE Prof. Agrégé

Thérapeutique

M. LAMOTTE Prof. de Clinique thérapeutique
J.M. SEGRESTAA Prof. Agrégé

Toxicologie

M. GAULTIER Prof. de Clinique Toxicologique
P. GERVAIS Prof. Agrégé

Médecine Légale

E. FOURNIER Prof. de Médecine Légale & Toxicol.
M.L. EFTHYMIOU Prof. Agrégé

Pathologie Expérimentale

F.P. MERKLEN Prof. de Pathologie Expérimentale
F. COTTENOT Prof. sans chaire

Parasitologie

M. LARIVIERE Professeur

Neurologie

D. PEPIN Prof. sans chaire

Psychiatrie adulte

A. GORCEIX Prof. Agrégé

Psychiatrie Infantile

M. DUGAS Prof. Agrégé

Pédiatrie

H. LESTRADET Prof. sans chaire
B. LABRUNE Prof. Agrégé

Gynécologie-Obstétrique

P. MORIN Professeur
P. ENGELMANN Prof. Agrégé

Urologie

C. CHATELAIN Prof. Agrégé

Oto-Rhino-Laryngologie

P. PIALOUX Prof. de Clinique d'oto-Rhino-Laryngologie
G. FREYSS Prof. Agrégé

Pneumo-Phtisiologie

L. ISRAEL Prof. Agrégé

Ophtalmologie

M. FONTAINE Prof. Agrégé

Histologie

J. LAVEDAN Prof. sans chaire
M. MAILLET Prof. Agrégé
C. BOUTON Chargé de Cours

Anatomie-pathologique

J. ROUJEAU Professeur
N. CHELLOUL Prof. Agrégé

Bactériologie

Y. PEROL Prof. Agrégé

Anesthésiologie

J.F. MONTAGNE Prof. Agrégé
E. ECHTER Prof. Agrégé

Radiologie

M. LAVAL-JEANTET Prof. Agrégé

M.C. PLAINFOSSE Prof. Agrégé
R. DJINDJIAN Prof. Associé

Pharmacologie

P. LECHAT Professeur

Biophysique

A. DJOURNO Prof. de Physique médicale
M. BURGEAT Prof. Agrégé
M. DUVELLEROY Prof. Agrégé

Physiologie

A. TEILLAC Prof. sans chaire
J.P. MARTINEAUD Prof. sans chaire
H. MAMO Prof. Agrégé

Biochimie

R. BOURRILLON Professeur
P. TIOLLAIS Prof. Agrégé
Y. GOUSSAULT Chargé de Cours

Anatomie

J.P. LASSAU Prof. Agrégé

Psychologie

L. MOOR Chargé de Cours

MEDECINS, CHIRURGIENS & SPECIALISTES DES HOPITAUX

M.M. BARCAT Jean - BENNET Jean - CALVET Jean - CHARLEUX Henri - COUINAUD Claude - DESPREZ-CURELY Jean-Paul - DUBOST Claude - FRIEZ Pierre - de GRACIANSKY Pierre - GRENET Pierre - HELIE Jules - HERRAULT André - LABAYLE Jean-André - LANCE Marcel - LAROCHE Jean-François -
MARIE René - MAY Jean-Pierre - PESTEL Maurice - RICHARD Claude - SARAUX Henri - VIGNAUD DUPUY de ST-FLORENT Georges -

DIRECTEURS D'ENSEIGNEMENT CLINIQUE

M.M. ACCARD Jean-Lou - ALBERTINI Frédéric - BARDIAUX Maurice - BENAD BERTRAND Y. - BITOUN Georges - CALLEROT Louis - Mme CHAIGNEAU Hélène -
M.M. CHALANSET René - CHAOUAT Yves - DELANOE Yves - DELTEIL Pierre - DESFOSSES Louis - DURAND Claude - ELBAZ Pierre - ELIACHAR Edouard - FERREZ Bernard - GANEM Jean - Mme GIACOMINI Thérèse - M.M. GOUDAL Henri - GRUPPER Charles - HUGUET Jean-Claude - KALMANSON Daniel - LEFEVRE lucien - DOGEAY René - LIBESKING Marcel - MARTIN-DUPRAY Daniel - MARTINETTI J.
Mme MAY Véra - MM. MAZZA Roger- MIKOL François -NEHLIL Jacques -
M.M. PARIENTE Philippe - PARIENTE Maurice - PASQUIER Pierre - PIRET Jean-Marie - PLANE Jean-Louis - POUJOL Jean - RACINE Yves - RENE Louis - Mme RENIE Odile -
M.M. ROUCHON Claude - SCHWEICH Michel - SIGAL Simon - SUCHESTOW - SUCHET Adolphe - THINTHOIN Jean-François - VANTELON Jacques - de VERBIZIER J. - VERGNON L. - VERMEULEN Roger - VEYRAT Jean-Gérard -
Mme VIGNAUD Jacqueline
M. VIGUIE Roger
Mme XIMENES Geneviève.

A MON MARI,

A MA FILLE,

A MES PARENTS,

A MES BEAUX - PARENTS,

A MA FAMILLE,

En témoignage de toute mon affection.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN BERNARD

Professeur de Clinique des Maladies du Sang
à la Faculté de Médecine LARIBOISIERE SAINT-LOUIS
(Paris)
Directeur de l'Unité d'Enseignement et de Recherches
d'Hématologie de l'Hôpital SAINT-LOUIS
Médecin-Chef de Service de l'Hôpital SAINT-LOUIS
Membre de l'Institut
Grand Officier de la Légion d'Honneur

qui nous a fait l'insigne honneur d'accepter
la Présidence de cette thèse, en témoignage
de notre très profonde reconnaissance et de
nos sentiments les plus respectueux.

A NOTRE JURY DE THESE,

A MONSIEUR LE DOCTEUR HAPPERT,

Qui nous a permis de mener à bien ce travail.
Pour l'aide, l'amabilité,l'accueil bienveillant qu'il nous a toujours réservé dans son service hospitalier.

Nous lui exprimons toute notre reconnaissance.

A tous ceux qui nous ont aidé dans la réalisation de ce travail.

- SOMMAIRE -

- INTRODUCTION ..... 1 - 8
- CHOIX DES MALADES ..... 9 - 14
- LES METASTASES..... 15 - 19
- CHOIX DES EXAMENS BIOLOGIQUES ..... 20 - 35
- ANALYSE STATISTIQUE ..... 36 - 42
- LA VITESSE DE SEDIMENTATION ..... 43 - 52
- LA CALCEMIE ..... 53 - 61
- LES PHOSPHATASES ALCALINES ..... 62 - 71
- L'ELECTROPHORESE DES PROTEINES ..... 72 - 78
- L'HYDROXYPROLINURIE ..... 79 - 86
- L'URICEMIE ..... 87 - 93
- SEROBIOGRAMME ET BIOGRAMME ..... 94 - 108
- CONCLUSIONS ..... 109 - 111
- TABLEAUX DES RESULTATS 112
- BILBIOGRAPHIE

-:-:-:-:-:-

INTRODUCTION

La connaissance du cancer remonte certainement aux origines mêmes de la médecine et, si l'on excepte le fameux papyrus, EBERS de louqsor, les premières mentions se retrouvent dans les Ecrits attribués à HIPPOCRATE qui concrétisent la Science Médicale du quatrième Siècle avant Jésus-Christ.

Pour HIPPOCRATE, le cancer, comme les autres maladies, est de nature humorale et provient des "troubles du sang, des humeurs et de la bile noire ou jaune". Cette constatation transmise à l'Ecole d'ALEXANDRIE est acceptée par les Romains, et GALLIEN attribue à l'atra bilis, "cette bile noire qui ne bouillonne pas",tous les maux du cancer.

Cette théorie humorale reste profondément enracinée dans les esprits, se transmet de génération en génération et se maintient durant tout le Moyen-Age.

On la retrouve intacte dans l'Oeuvre de DESCARTES ou la "bile noire" de GALLIEN est simplement remplacée par la "lymphe extravasée" et, même au XIXe siècle, BROUSSAIS, en dépit des travaux de MORGANI, de BICHAT et de LAENNEC, défend la théorie humorale qui fait du cancer une affection liée à l'accumulation d'albumine dans les tissus.

On sait de nos jours que la définition du cancer est avant tout anatomo-pathologique mais "la perturbation des humeurs" résultant de l'état cancéreux a passionné et passionne encore aujourd'hui de nombreux chercheurs qui se sont efforcés de mettre au point des tests biologiques spécifiques dans le but de dépister ou de confirmer une atteinte cancéreuse le plus précocement possible. C'est en général dans le sang total, dans le sérum ou dans le plasma que les différents auteurs ont essayé de mettre en évidence une caractéristique propre à cet état cancéreux.

Enfin, l'importance d'un diagnostic précoce découle de la limitation des moyens thérapeutiques dont nous disposons encore actuellement contre cette affection. C'est pourquoi tant de travaux ont été effectués dans trois grandes voies de recherche susceptibles de modifier les données du problème :

- découverte d'une thérapeutique générale de la maladie,
- découverte d'une réaction biologique ou immunologique révélatrice de l'apparition d'un foyer de transformation maligne dans l'organisme,
- découverte de l'étiologie des différentes tumeurs malignes en vue de leur prévention.

En ce qui concerne la deuxième voie de recherche précitée, d'innombrables réactions biochimiques ont été proposées. Aucune d'elles n'a fourni actuellement la réelle démonstration de son efficacité pour révéler l'éclosion, cliniquement insoupçonnée, d'une néoformation tissulaire maligne.

La longue liste de références que nous rapportons ci-dessous montre combien ont été nombreux les tests biologiques proposés dans l'espérance de trouver enfin une réaction spécifique à l'état cancéreux.

Les procédés fondés sur des dosages chimiques ou physico-chimiques ont été très divers et se sont malheureusement soldés, le plus souvent, par un échec.

Dès 1933, CHEVREL - BODIN, dans sa thèse, avait étudié le taux de potassium sanguin chez les sujets cancéreux sans mettre en évidence une relation valable entre les variations de la kaliémie et l'état cancéreux.

DREVON B., un peu plus tard, dosa le cholestérol dans le sang des cancéreux mais ce taux, à 3 % ou 4 % près, est identique à ceux des sujets sains.

Puis ce fut la découverte de stéroïdes anormaux dans les urines de cancéreux.

En 1950, DARGENT et ses collaborateurs essayèrent de mettre en évidence des modifications de la calcémie chez des sujets cancéreux. Cette étude portant sur 300 sujets fut un échec car ils ne trouvèrent pas de différence entre la calcémie des sujets sains et celle des sujets cancéreux étudiés.

De même, les mesures physico-dhimiques n'apportèrent pas, pour la plupart, de résultats concluants.La polarographie de BRDICKA, la tension superficielle, la résistance osmotique, le rH, le pH du sang circulant, les charges électriques des hématies n'ont aucune valeur diagnostique. Seule l'augmentation de la vitesse de sédimentation apporta un élément intéressant dans le diagnostic de cancer (WALTON) et, par la suite, cet examen fut de ce fait étudié à nouveau par de nombreux auteurs.

Après les procédés physico-chimiques ou chimiques, viennent les procédés fondés sur une modification de la nature ou de la teneur en protéines du sang.

La réaction de BOTELHO basée sur le dosage et la floculation des protéines totales du sérum a suscité des critiques et des modifications nombreuses de la part d'un certain nombre d'autres chercheurs.

Il en est de même pour la réaction de ROFFO étudiant la couleur obtenue après addition de rouge neutre au sérum des cancéreux.

Enfin, la réaction de WELTMANN, fondée sur l'observation du sérum lorsqu'on le chauffe au bain-marie en présence de calcium, a été reprise par certains auteurs qui ont mis en évidence une relation entre les résultats obtenus et la teneur en globulines de ce sérum.

L'amélioration des techniques de laboratoire pour l'étude électrophorétique quantitative des protéines sériques permit la découverte, dans les états cancéreux, de modifications quantitatives des différentes fractions protéiques.

Ainsi, MIDER et ses collaborateurs ont pu noter une augmentation des alpha$_1$, des alpha$_2$ et des bêta-globulines ainsi que des gamma-globulines, tandis que SEIBERT observa une augmentation simultanée des alpha$_2$-globulines et des polysaccharides sériques.

De tels résultats seront retrouvés, par la suite, et permettront à divers chercheurs de faire le premier pas vers l'étude des globulines et des immuno-globulines du sérum des cancéreux.

En 1950, les travaux d'HUGGINS ont permis de mettre au point les trois réactions suivantes : l'épreuve du "Least Coagulable Protein Concentration", le "Globulin Test" et enfin "l'Index Iodacétique".

Ces trois tests furent le point de départ d'une période de recherche sur la thermocoagulation plasmatique chez un cancéreux. Mais, à partir de cette dernière technique de dosage, malgré toutes les tentatives faites, il n'a pas été possible de définir une modification spécifique à l'état cancéreux.

Enfin, avant de citer les nouveaux tests qui actuellement permettent d'orienter le diagnostic, nous parlerons des procédés fondés sur l'étude des réactions enzymatiques. Les activités : protéolytique mise au point par FREUND, lipasique mise au point par BERNHART et pentolytique mise au point par MENKES, furent étudiées sans succès. L'activité phosphatasique du sérum a été largement utilisée pour mettre en évidence un état cancéreux. L'augmentation des phosphatases acides du sérum chez des malades atteints de cancer prostatique servit de base à HUGGINS pour contrôler l'efficacité de son traitement par oestrogènes. ROCHE fit des études sur l'inhibition de la phosphatase alcaline du sérum par l'ion zinc à concentration convenable. Ce test, très critiqué tout d'abord, permit à GOY et POLONOVSKI de vérifier l'intérêt de la détermination de la phosphatasémie chez les cancéreux.

Malgré toutes ces recherches biologiques, aucun test particulier à l'état cancéreux ne peut actuellement être considéré comme satisfaisant pour le médecin praticien.

Des examens spécifiques à certains cancers ont suscité tout d'abord l'enthousiasme chez certains médecins, mais par la suite ces examens se sont avérés difficilement praticables en médecine quotidienne et, de plus, leur spécificité ne s'est pas entièrement confirmée : tel est le cas du dosage de l'alpha-foeto protéine dans le diagnostic de l'hépatome primaire.

En 1938, WINCKLER observe, pour la première fois, l'association hyponatrémie et cancer des bronches. Ensuite, SCHWARTZ, en 1957, émet l'hypothèse d'une secrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique et, quelques années plus tard, AMATRUDA confirme l'existence d'une secrétion ectopique d'hormone anti-diurétique dans un extrait de tumeur à petites cellules.

DEGENNES L., BRICAIRE et LEPRAT, en 1956, rapportent 34 cas d'hyperthyroïdies paranéoplasiques ; cette secrétion ectopique de thyréostimuline était due à des néoplasmes variés dont 16 d'entre eux étaient localisés au tractus digestif.

PASTOSE J.O. mesure, de 1959 à 1962, le taux de pepsine sérique chez 6859 Japonais hospitalisés pour des raisons diverses mais qui avaient été soumis, à des degrés variables, aux radiations atomiques en 1945. Il démontre ainsi que chez les sujets atteints de cancer gastrique on retrouve 3 à 4 fois plus de diminution de ce taux que chez les autres sujets.

LEBACK et MARCQ, en 1968, ont étudié la fonction surrénalienne chez des sujets porteurs de cancers variés. Ils ont ainsi découvert que, dans les cas de cancers bronchiques, il existait des anomalies importantes des taux hormonaux, aussi bien dans le sérum que dans les urines de ces sujets : augmentation du cortisol plasmatique et augmentation des 17-hydroxycorticostéroïdes urinaires libres et totaux.

Selon FAULK W.P. et ses collaborateurs, l'augmentation du taux de lactate déshydrogénase dans le liquide gastrique serait un élément complémentaire au diagnostic de cancer de l'estomac surtout si ce taux est supérieur à 30 000 unités par heure, puisque chez les sujets atteints de carcinome, étudiés par ces auteurs, cette augmentation a été observée.

En 1971, TURKINGTON R. a mis au point des méthodes de dosage de la prolactine, et ceci lui a permis de trouver une augmentation du taux sérique de cette hormone chez des sujets atteints de cancers bronchiques et rénaux.

Cette même année, ASTEDT et ses collaborateurs concluent, après leur étude sur les produits de dégradation de fibrine dans le liquide d'ascite néoplasique d'origine ovarienne, que la découverte de taux élevés de produits de dégradation de fibrine dans le liquide d'ascite peut être un signe de présomption de la malignité d'une tumeur ovarienne.

Très récemment, SHAPIRA, à l'aide de son étude de la coeruloplasmine dans un groupe de 54 femmes dont 28 étaient atteintes de carcinomes génitaux, a conclu que la détection de la coeruloplasmine, à différents stades du carcinome du sein ou des organes génitaux de la femme, peut être une indication très précieuse sur l'état de la malade avant ou après traitement.

Cependant, malgré la diversité de ces récentes découvertes, nous pensons que certaines manifestations biologiques, liées au développement d'un processus cancéreux, qui apparaissent souvent précocement, parfois avant même que le cancer soit décelable cliniquement, peuvent orienter le diagnostic du clinicien et lui faire envisager la présence d'un cancer peu évolué, susceptible d'être traité avec succès.

Dans ce travail, nous étudierons donc différents examens praticables dans tout service hospitalier non spécialisé, et ces examens peuvent être, de plus, facilement demandés en ville par le médecin traitant.

Ces examens ont été pratiqués chez 100 sujets cancéreux. Pour chaque malade étudié, nous avons fait la preuve anatomo-pathologique de la néoplasie, soit à l'aide de biopsies, soit à l'aide d'examens de pièces opératoires ou de prélèvements post-mortem.

Nous nous sommes proposés de voir s'il était possible de relier la découverte d'examens biologiques anormaux à la présence d'une atteinte cancéreuse. Pour celà, nos malades ont été répartis selon la localisation du cancer dont ils étaient porteurs. Pour chacun d'eux, nous avons effectué plusieurs contrôles biologiques dans le sang : vitesse de sédimentation globulaire, calcémie, phosphatasémie alcaline, électrophorèse des protéines, uricémie, et dans l'urine : hydroxyprolinurie totale et libre. Cependant, il apparaît dans notre étude que, pour certains sujets, quelques examens n'ont pas pu être pratiqués (sortie précoce du malade ou mauvais prélèvement).

Ces résultats ont permis le calcul de moyennes qui ont été analysées en fonction de la localisation cancéreuse, puis en fonction d'une atteinte cancéreuse sans tenir compte de la localisation. Nous avons dans certains cas évalué l'écart-type et l'intervalle de confiance.

Enfin, les différents résultats sont présentés sous forme de biogramme sur lequel une zone hachurée limite les valeurs normales pour chaque paramètre étudié (les valeurs normales nous sont données par le Laboratoire de Biologie du Centre Hospitalier de MEAUX).

Nous avons tout d'abord établi un biogramme pour une atteinte cancéreuse en général, puis nous avons établi un biogramme pour chaque localisation cancéreuse. Nous pourrons ainsi faire apparaître, à l'aide de ces graphiques, les variations des résultats obtenus et nous pourrons déterminer si ces variations sont significatives. En effet, si les courbes des valeurs normales et les courbes obtenues avec nos moyennes ne se recoupent pas, on peut, nous semble-t-il, considérer que les variations observées sont significatives.

CHOIX DES MALADES

Les sujets étudiés n'ont pas été sélectionnés, seul le recrutement du service où a été faite notre étude nous conduit à prendre les différents malades cités dans notre travail, au fur et à mesure de leur admission.

Les différents examens biologiques (vitesse de sédimentation globulaire, calcémie, phosphatasémie alcaline, électrophorèse des protéines, hydroxyprolinurie totale et libre, uricémie) ont été effectués chez 100 cancéreux.

REPARTITION SELON LE SEXE

Les différents malades se répartissent ainsi :

- 59 femmes
- 41 hommes

REPARTITION SELON L'AGE

Selon l'âge, les malades se répartissent de la manière suivante :

Femmes : âge moyen ..... 69,5 ans
âges extrêmes .... 38 et 96 ans

Hommes : âge moyen ..... 75,3 ans
âges extrêmes .... 26 et 84 ans

REPARTITION SELON LA LOCALISATION TUMORALE

Du fait de l'orientation du service et par suite du recrutement géographique des malades dans ce centre hospitalier, on ne note aucune limitation dans la variété des différentes tumeurs.

Cependant, nous avons volontairement éliminé de notre étude les hémopathies malignes pour ne conserver que les tumeurs solides.

1°) Cancers des organes génitaux (45 cas)

- Chez la femme :
  - 17 cancers du sein
  - 4 cancers de l'ovaire
  - 8 cancers de l'utérus
  - 6 cancers du vagin
  - 1 cancer de la vulve

- Chez l'homme :
  - 9 cancers de la prostate

2°) Cancers de l'appareil digestif (40 cas)

- Chez la femme :
  - 3 cancers du pancréas

- Chez la femme et chez l'homme :
  - 3 cancers de l'oesophage ... 2 hommes
    ... 1 femme
  - 2 cancers du foie ..... 1 homme
    ..... 1 femme
  - 17 cancers de l'estomac ..... 10 hommes
    ..... 7 femmes
  - 8 cancers du colon ..... 5 hommes
    ..... 3 femmes
  - 7 cancers du rectum ..... 5 hommes
    ..... 2 femmes

3°) Cancers de l'appareil urinaire (3 cas)

- Chez l'homme :
  - 2 cancers de la vessie

- Chez la femme :
  - 1 cancer du rein

4°) Cancers de l'appareil respiratoire (7 cas)

- Chez l'homme :
  - 6 cancers du poumon

- Chez la femme :
  - 1 cancer de la plèvre

5°) Cancers bucco-pharyngés (5 cas)

- Chez la femme : . 1 cancer du plancher de la bouche
  . 2 cancers de la langue

- Chez l'homme : . 1 cancer de l'amygdale
  . 1 cancer de la bouche

DISCUSSION DES RESULTATS

D'une part, ces résultats confirment les statistiques actuelles sur le pourcentage élevé de cancers apparaissant vers l'âge de 60 ans.

D'autre part, notre étude met en évidence la grande fréquence des cancers à localisation génitale (45 cas) et à localisation digestive (40 cas). Dans ces deux localisations cancéreuses, on trouve, avec une fréquence décroissante :

- 17 cancers de l'estomac
- 17 cancers du sein
- 9 cancers de la prostate
- 8 cancers du colon.

De plus, on remarque que les sujets porteurs de cancer du poumon étaient du sexe masculin. Cette prédominance est retrouvée dans plusieurs pays d'Europe :

Taux de mortalité générale par cancer bronchique pour 100 000 habitants

M = Sexe Masculin F = Sexe Féminin (CHRETIEN)

Année	FRANCE		GRANDE-BRETAGNE		ALLEMAGNE		ITALIE	
	M	F	M	F	M	F	M	F
1952	16,5	5,2	56,7	9,8	27,6	5,3	11,7	3,5
1955	20,6	5,5	69,3	10,6	34,4	6,0	15,6	4,1
1960	27,7	5,6	85,6	13,2	48,4	7,3	23,9	5,2
1965	35,0	6,4	95,7	17,0	56,9	9,0	34,0	6,2
1969	40,1	6,2	104,0	20,2	61,7	8,1	41,5	6,6

Enfin, pour plus de compréhension de ces résultats, nous avons effectué deux graphiques :

- le premier donne la distribution par décennie des malades, ce qui traduit bien la fréquence générale des cancers en fonction de l'âge (n° 1),

- le second donne la distribution des différentes localisations cancéreuses, ce qui traduit bien la fréquence de certains cancers par rapport à d'autres (n° 2).

La fréquence de certains cancers observés récemment par SAEGESSER F. dans un service hospitalier de Lausanne, est donnée, ci-dessous, par ordre de fréquence décroissante. On trouve, dans son étude, les cancers viscéraux suivants :

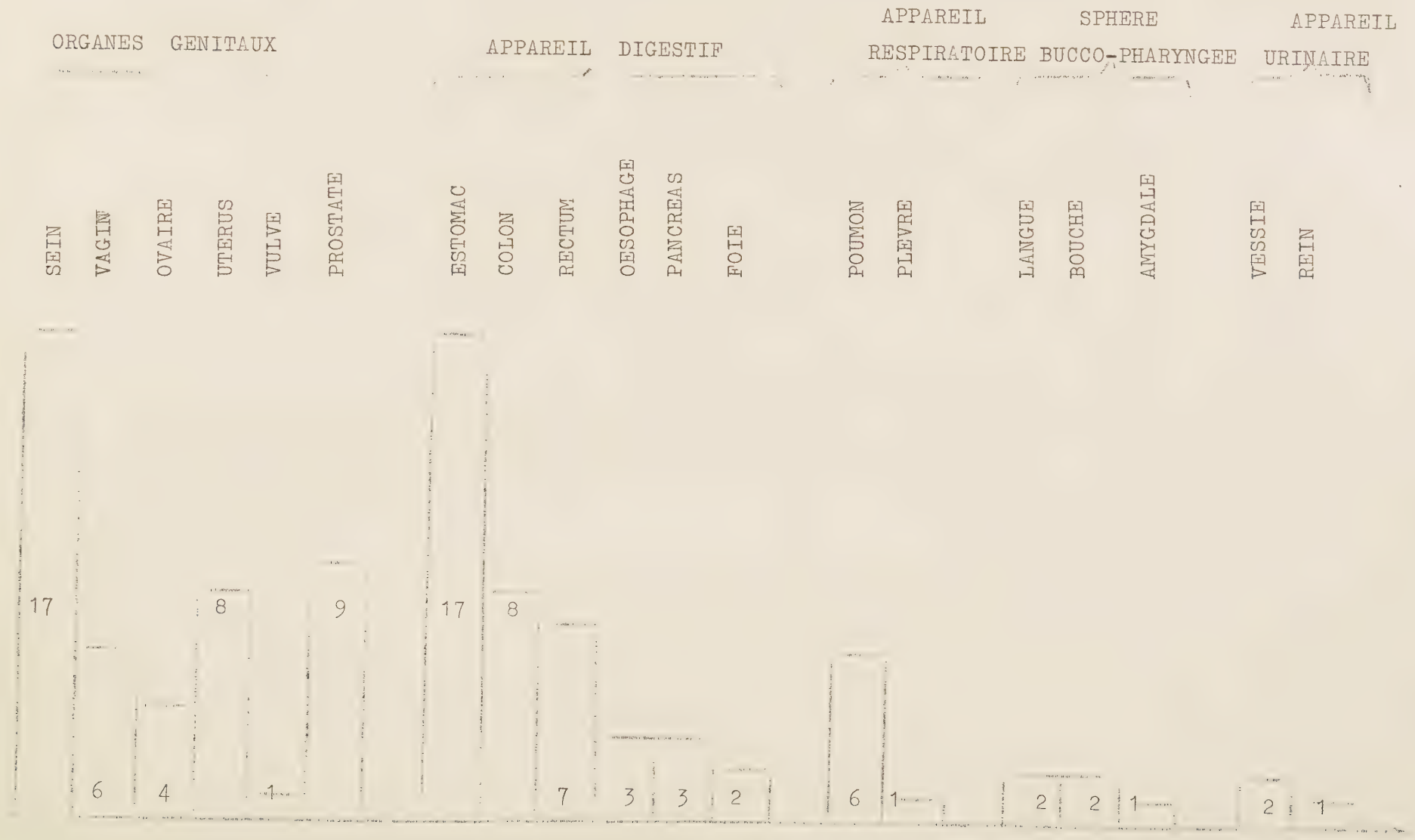
- Tumeurs malignes du gros intestin (colon, rectum, anus)
- Cancers broncho-pulmonaires
- Cancers de l'estomac
- Cancers du sein
- Cancers de la prostate
- Cancers du foie, voies biliaires, pancréas
- Cancers de la vessie
- Cancers de l'oesophage
- Cancers du rein
- Cancers de la thyroïde

Cette statistique a été effectuée à la fin de l'année 1971. L'auteur y rapporte donc le nombre et le type de cancéreux observés au cours de cette année là.

Nous avons pu confirmer, par notre propre expérience, ces résultats.

Graphique n° 1

FREQUENCE DES LOCALISATIONS CANCEREUSES



LES METASTASES

"Reconnaître aussi précocement que possible l'existence d'une dissémination métastatique est un des problèmes fondamentaux de la carcinologie". Ainsi débute l'article de MAY - LEVIN et collaborateurs sur le "Dépistage des métastases des tumeurs malignes".

Dans leur article, ces auteurs évoquent les principales difficultés diagnostiques que pose au praticien l'apparition de métastases cancéreuses. "Dépister, affirmer une métastase chez un malade cancéreux est le type même du problème que doit résoudre le médecin interniste". Pour celà, les auteurs conseillent, en plus des radiographies et d'examens spécialisés (différents suivant le type de lésion cancéreuse), certaines explorations biologiques qui leur semblent indispensables. Le bilan hépatique et principalement la recherche des phosphatases alcalines doivent être faits systématiquement chez les sujets porteurs de tumeurs digestives, de tumeurs intra-thoraciques et de tumeurs génito-urinaires. Le dosage de la calcémie leur apparaît surtout indispensable dans le cas de cancers de la thyroïde, du sein et de la prostate.

D'autre part, l'on connaît maintenant la grande fréquence des métastases dans les cancers du sein, des bronches, de l'ovaire, des tumeurs mélaniques, alors que les métastases des tumeurs nerveuses sont exceptionnelles.

Enfin, ces localisations cancéreuses secondaires sont retrouvées très fréquemment au niveau de certains organes tels que, le poumon, le foie, le squelette, organes cibles richement vascularisés.

Tout celà nous amène à examiner, tout d'abord, les différentes métastases, susceptibles de modifier certains examens biologiques que nous avons étudiés dans notre travail.

LES METASTASES OSSEUSES

Dans notre étude, nous devons tenir compte des localisations osseuses des cancers. En effet, l'étude de certains résultats d'examens biologiques, tels que la calcémie, la phosphatasémie alcaline, l'hydroxyprolinurie, devra être faite en fonction des métastases osseuses diagnostiquées chez certains sujets. Nous verrons ultérieurement quelles sont ces variations.

Suivant les différents auteurs, la variation de la fréquence des métastases osseuses se situe entre 7 et 27 % environ, ces résultats étant d'ailleurs discutables puisqu'il faudrait un examen histologique complet du squelette, après autopsie, pour affirmer l'absence de métastases osseuses.

Si l'on se réfère à l'étude faite par DARGENT M. et collaborateurs qui se sont limités à faire une enquête basée uniquement sur l'observation clinique et radiologique, on trouve dans leur travail, par ordre décroissant :

- Cancer de la prostate : 8 % de métastases osseuses
- Cancer du poumon..... : 5,2 % " "
- Cancer du rein..... : 4,1 % " "
- Cancer du sein..... : 4 % " "
- Cancer de la thyroïde : 3 % " "
- Cancer de l'endomètre : 2,3 % " "

Une étude beaucoup plus complète a été faite récemment. AMOUR-DEDIEU J. a analysé dans sa thèse 360 cas de cancer secondaire des os observés en milieu rhumatologique. Cette étude a conduit l'auteur aux conclusions suivantes :

- le cancer secondaire des os apparaît 9 fois sur 10 après 45 ans et sa fréquence, globalement équivalente dans les deux sexes, varie en fonction de l'âge. Elle est plus importante, avant 60 ans, chez la femme (dans 65 % des cas d'origine mammaire) et, après 60 ans, chez l'homme (40 % des cas d'origine prostatique ou pulmonaire).

La tumeur primitive intéresse par ordre de fréquence décroissante : le sein, la prostate, le poumon, le rein, l'appareil digestif, la sphère buccopharyngée, le corps thyroïde, la sphère gynécologique, la peau et divers appareils.

- Les signes d'appel sont représentés essentiellement par divers signes cliniques (douleurs osseuses, névralgies, plus rarement déficit moteur, tuméfaction osseuse, fracture, altération isolée de l'état général ou découverte à la radiologie d'une métastase cliniquement latente).

Au cours de l'examen, il est fréquent de trouver un des éléments suivants : tumeur primitive connue ou découverte à l'examen, métastase extra-osseuse, syndrome hyperalgique, névralgies, déficit moteur, altération de l'état général, anémie, et surtout accélération de la vitesse de sédimentation.

- L'exploration radiologique permet de mettre en évidence la fréquence des métastases au niveau de certains os, et fait apparaître que ces métastases revêtent le plus souvent un aspect ostéolytique et, plus rarement, un aspect ostéocondensant ou mixte.

- En dehors des données de la vitesse de sédimentation et de l'examen du sang périphérique, les explorations biologiques mettent en évidence des modifications du myélogramme, une hypercalcémie, une hypercalciurie, une augmentation des phosphatases alcalines, une hyperhydroxyprolinurie et une hypercitrémie.

- Enfin, l'auteur conclut que le diagnostic repose sur les différentes données cliniques, radiologiques et biologiques.

En ce qui concerne les données de fréquence des différentes localisations des métastases osseuses, nous retrouvons, approximativement, dans notre étude les fréquences données par DARGENT et par AMOUR-DEDIEU puisque nous avons par ordre décroissant les localisations suivantes :

- Cancer du sein ..... : 9 %
- Cancer de la prostate : 3 %
- Cancer du poumon .... : 1 %
- Cancer du vagin ..... : 1 %
- Cancer du colon ..... : 1 %

En conclusion, nous devons tenir compte de ces localisations osseuses pour l'étude de certains examens de laboratoire.

LES METASTASES HEPATIQUES

En deuxième lieu, nous devons tenir compte des métastases hépatiques, car l'on sait en effet que la phosphatasémie alcaline s'élève lorsqu'il y a atteinte hépatique.

De même que pour les métastases osseuses, le diagnostic des métastases hépatiques est difficile à affirmer.

L'ordre de fréquence de ces métastases est de 27 à 35 % selon les auteurs. Elles peuvent succéder à tous les cancers mais particulièrement aux cancers du tube digestif, du sein, du poumon.

FETEKE F. et collaborateurs pensent que "la localisation au niveau du foie des métastases d'un cancer est d'une grande fréquence : plus de la moitié des cancers digestifs s'accompagnent, au cours de leur évolution, d'une dissémination hépatique, le foie formant le premier filtre lors de l'essaimage vasculaire par voie veineuse".

Dans notre étude, nous retrouvons à peu près cette fréquence. Le plus grand nombre de métastases hépatiques se retrouve en effet dans les cancers digestifs tels que cancer du rectum, du colon, de l'estomac.

AUTRES METASTASES

Les localisations autres qu'osseuses et hépatiques telles que pulmonaires et cérébrales, nous intéressent seulement dans la mesure où l'on peut ainsi affirmer que le cancer était un cancer évolué. On retrouve ce fait dans certains cancers. En effet, dans les observations où nous avons pu mettre en évidence deux ou trois localisations métastatiques associées (associations diverses : os-foie, foie-poumon, poumon-os, poumon-cerveau, os-cerveau), les sujets étaient tous atteints de cancers très évolués qui se sont rapidement terminés par un exitus.

CHOIX DES EXAMENS BIOLOGIQUES

Notre choix a été guidé par la notion que le clinicien avait besoin d'avoir à sa disposition quelques examens simples à réaliser et qui permettent souvent d'aider l'établissement ou la confirmation d'un diagnostic. Il serait, cependant, prétentieux de croire que ces examens soient les seuls valables, surtout à l'heure actuelle où la découverte de tests spécifiques à chaque localisation cancéreuse semble de plus en plus fréquente.

L'étude de différents travaux nous a permis de sélectionner, par ailleurs, quelques examens biologiques qui nous ont paru facilement réalisables.

LA VITESSE DE SEDIMENTATION

Depuis fort longtemps, différents auteurs avaient remarqué une augmentation de la vitesse de sédimentation globulaire chez des malades cancéreux.

L'accélération de la vitesse de sédimentation dans les cancers avait été notée, dès 1921, par FARHEUS. Cette modification avait été retrouvée par WALTON, en 1933.

BROUDEUR, en 1966, rapporte dans sa thèse les variations de cet examen et constate que le cancer du poumon est un de ceux où l'augmentation de la vitesse de sédimentation n'est jamais en défaut, toujours touchée précocement et assez pour être souvent un des signes d'alarme, ce qui fait écrire à ROUBIER "qu'il cherche encore un cancer pulmonaire où la vitesse de sédimentation ne soit pas très accélérée".

En 1951, KOURILSKY, DECROIX et DUWOOS font pour la première fois une étude systématique et approfondie de la vitesse de sédimentation globulaire dans les cancers broncho-pulmonaires, et leur conclusion est formelle : l'accélération de la vitesse de sédimentation, sans être spécifique, a une importance diagnostique considérable, car ni l'anémie ni l'infection n'expliquent cette élévation qui doit être considérée comme la résultante d'un nombre important de dérèglements hormonaux dus au cancer et dont l'analyse a pu être ébauchée par l'électrophorèse.

De même, en 1952, BERESFORD O.D. avait mis en évidence des variations de la vitesse de sédimentation chez des sujets cancéreux, mais il pensait que cette modification de la vitesse de sédimentation ne pouvait, à elle seule, déterminer le caractère néoplasique d'une affection.

Cependant, BARBIER J. pensait que la vitesse de sédimentation n'était augmentée que dans les cancers infectés et dans les cancers anémiants, mais ces faits lui permettaient d'affirmer, ainsi, qu'il était fréquent de voir "une mauvaise vitesse de sédimentation" chez un cancéreux et que l'apparition de cette dernière était dans bien des cas le signe clinique qui conduisait au diagnostic de cancer.

PEYMAN, en 1962, a étudié chez 300 sujets cancéreux, les modifications de la vitesse de sédimentation. Le diagnostic de cancer était dans tous les cas confirmé soit par biopsie, soit à l'intervention chirugicale, soit à l'autopsie.

Ses résultats étaient les suivants :

- moins de 25 % des sujets avaient une vitesse de sédimentation normale
- 23 % avaient une vitesse de sédimentation légèrement élevée (11 à 20 mm à la 1ère heure)
- 20 % avaient une vitesse de sédimentation élevée (21 à 40 mm à la 1ère heure)
- 26 % avaient une vitesse de sédimentation plus élevée (41 à 80 mm à la 1ère heure)
- et seulement 6 % avaient une vitesse de sédimentation supérieure à 80 mm à la 1ère heure.

ZACHARSKY et KYLE, sur 263 cas de vitesse de sédimentation élevée, avaient trouvé plus de 58 % de sujets atteints de cancers. Ils ont de même observé que cette vitesse de sédimentation n'était à 100 mm que chez 0,7 % de ces cancéreux. Mais dans tous les cas, l'augmentation de la vitesse de sédimentation a conduit les auteurs à faire des examens complémentaires (électrophorèse, myélogramme...) qui ont confirmé leur diagnostic de cancer.

PIESTRACK J., dans son étude, a trouvé que, seulement dans 22,9 % des cas de cancer étudiés, la vitesse de sédimentation était supérieure à 100 mm à la première heure.

DURAND, récemment, retrouve dans son étude la rareté de l'augmentation de la vitesse de sédimentation au-delà de 100 mm à la première heure, dans le cancer. Dans les cas de vitesse de sédimentation très augmentée, il s'agissait de cancers évolués, métastasés ou infectés.

Mais, d'après ces différents auteurs, l'augmentation de la vitesse de sédimentation ne peut conduire à elle seule au diagnostic d'une localisation cancéreuse, mais peut seulement permettre au

clinicien d'orienter son diagnostic. Il nous a donc fallu choisir parmi les autres examens biologiques ceux qui pouvaient aider à complèter notre étude.

C'est ainsi que nous avons sélectionné cinq autres examens de laboratoire que nous allons étudier maintenant.

LA CALCEMIE

Le deuxième examen choisi est la calcémie. Ce choix a été fait en raison des nombreuses publications traitant des variations de cette calcémie lors d'une atteinte cancéreuse. On sait, en effet aujourd'hui, que des tumeurs développées aux dépens de tissus non endocriniens peuvent synthétiser des substances "parathormone-like". Une hypercalcémie peut apparaître même chez des sujets porteurs de tumeurs malignes sans métastases osseuses décelables.

En 1923, KLEMPERER a rapporté un cas de cancer avec métastases osseuses multiples s'accompagnant d'une hyperplasie des parathyroïdes et a évoqué, pour la première fois, le rôle d'une substance secrétée par la tumeur et ayant une activité stimulatrice des parathyroïdes.

En 1936, GUTMAN et collaborateurs avaient découvert que l'hypercalcémie dans les atteintes tumorales malignes n'était pas due obligatoirement à la libération de calcium dans le sang après destruction osseuse et ne dépendait pas de l'extension de ces métastases osseuses.

Plus tard, en 1956, PLIMPTON et GELHORM, CONNOR et collaborateurs ont rapporté des cas de cancer du poumon, des reins et de l'ovaire où l'ablation de la tumeur fut suivie d'une chute rapide de la calcémie. Ces derniers auteurs ont ainsi commencé à expliquer le mécanisme des hypercalcémies au cours des cancers sans métastases osseuses (métastases non décelables, même après un examen anatomique à l'autopsie).

LUCAS P.F., en 1960, rapporte l'observation d'un homme chez qui une hypercalcémie avait été diagnostiquée et avait été mortelle avant même que le cancer n'ait pu être mis en évidence. La découverte d'une carcinose pelvienne à point de départ pancréatique, à l'autopsie, avait fait rechercher des métastases osseuses au cours de ce dernier examen et cette recherche s'était avérée négative.

LAFFERTY montra que 70 % des hypercalcémies secondaires sont dues à la présence de cancers, d'hémopathies, de lymphoréticulopathies, dont 60 % sont dues à des cancers, avec métastases osseuses, des bronches ou des reins.

RYCKEWAERT affirme que l'hypercalcémie n'est pas rare au cours des cancers secondaires des os à forme ostéolytique. Les pourcentages retrouvés dans son étude sont voisins de ceux observés par certains auteurs comme GRIBOFF et collaborateurs et KENNEDY et collaborateurs.

LAURENT affirme que les cancers les plus fréquemment responsables sont ceux du rein, du poumon, moins souvent le sein, l'ovaire, le pancréas, le colon, et qu'il faut bien distinguer la secrétion anormale par la tumeur d'une parathormone de celle qui accompagne l'activité ostéolytique des métastases osseuses.

CABAU a aussi trouvé des hypercalcémies paranéoplasiques dont 25 % étaient dues à des cancers du rein suivis en fréquence décroissante par les cancers bronchiques et utéro-ovariens.

Enfin, nous pourrions encore citer un article récent traitant d'observations d'hypercalcémies chez des femmes atteintes de cancer mammaire avancé. GALASKO C.S.B. (1971) a ainsi trouvé, sur 127 sujets étudiés, 63 sujets atteints d'une hypercalcémie et, parmi ces derniers, 14 % ont développé une hypercalcémie sévère

avec symptômes particulièrement alarmants. La plupart des sujets avaient des métastases osseuses et la cause de cette hypercalcémie était une destruction rapide de l'os par la tumeur. Un sujet, cependant, a développé une hypercalcémie sans atteinte osseuse, ce qui fait émettre à l'auteur l'hypothèse de la secrétion anormale d'une "parathormone-like".

On peut donc penser, d'après ces différentes études, que l'on doit rechercher tout d'abord une néoplasie avec métastases osseuses, et ce n'est que secondairement que l'on doit penser à la possibilité d'une secrétion, par la tumeur, d'une substance "parathormone-like".

LES PHOSPHATASES ALCALINES

Dans un des récents livres consacrés aux phosphatases, SCHWARTZ et collaborateurs ont colligé les résultats obtenus chez des sujets cancéreux et ont analysé différentes publications traitant des modifications de la phosphatasémie alcaline dans la maladie cancéreuse.

Une augmentation des phosphatases alcalines a été trouvée chez des sujets porteurs de cancer secondaire des os (métastases de cancer du poumon, métastases de cancer de la prostate) ou chez des sujets ayant une obstruction biliaire, soit due à une tumeur hépatique primitive, soit due à des métastases hépatiques ou bien due à une compression des voies biliaires par une tumeur extra-hépatique.

Dès 1935, FRANSEEN C. et Mc LEAN avaient mis en évidence l'augmentation des phosphatases alcalines chez des sujets porteurs de tumeurs primitives des os à forme ostéoblastique.

Chez ces sujets, l'élévation des phosphatases alcalines était importante puisque les taux obtenus étaient 40 fois plus grands que ceux observés normalement.

Puis, WOODARD, chez des sujets ayant des métastases osseuses, a aussi observé une augmentation de la phosphatasémie alcaline quand les lésions osseuses étaient ostéoblastiques. Dans la plupart des cas où les métastases osseuses étaient dues à un cancer du poumon, ces métastases étant essentiellement ostéolytiques, les phosphatases alcalines étaient normales ou légèrement élevées.

D'autre part, MENDELSOHN M.L. et BODANSKY O. ont trouvé également cette augmentation chez 39 des 50 sujets porteurs de métastases hépatiques qui avaient été vérifiées par biopsie ou par laparoscopie. Ils ont, de plus, démontré que l'augmentation des phosphatases alcalines était en rapport avec l'évolution de ces métastases.

GUTMAN A.B., en 1959, a rapporté, dans son étude, 141 cas de phosphatasémie élevée sur 150 cas d'obstruction extra-hépatique due à un cancer.

Des études beaucoup plus récentes ont mis en évidence la modification de la phosphatasémie alcaline chez des sujets cancéreux.

TAKAMORI a étudié les phosphatases alcalines chez 62

cancéreux. Il a trouvé des résultats très variables, mais insiste sur le fait qu'en général le taux est très élevé.

STOCBACH L.L. et collaborateurs démontrent que d'autres cancers que ceux cités plus haut peuvent donner une augmentation des phosphatases alcalines.

De même, NAKAYAMA et YOSHIDA ont observé ces modifications chez des malades porteurs de cancer de la plèvre.

Par ailleurs, KATHANSON et FISHMAN ont remarqué que de nombreux cancers, à localisation variée, donnaient une hyperphosphatasémie alcaline.

Enfin, au cours d'une table ronde sur les phosphatases alcalines qui s'est tenue en Mars 1972, MENKES C.J. affirme que l'importance de la destruction ou de la construction osseuse est reflètée par l'élévation des phosphatases alcalines dans les tumeurs osseuses et en particulier dans les métastases de cancer , ce qui traduit ainsi la réaction ostéoblastique. Mademoiselle PEYNET pense que dans ces derniers cas l'élévation de ces phosphatases alcalines du sérum doit être rapportée à une isoenzyme que l'on appelle isoenzyme de REGAN. Cette isoenzyme n'a cependant aucune spécificité de l'origine ni de la localisation du cancer. Elle présente les caractères de la phosphatase placentaire, c'est-à-dire qu'elle est inhibée par la phénylalanine et, par ailleurs, est très résistante à l'action de la chaleur.

De plus, il existerait une phosphatase alcalline hépatique et une phosphatase alcaline osseuse, la première étant une 5'Nucléotidase.

Cependant, si l'élévation de la 5'Nucléotidase permet d'être certain de l'atteinte hépatique, en l'absence de cette modification, l'élévation des phosphatases alcalines ne signifie pas forcément une origine osseuse.

Ainsi, LEJEUNE F. et collaborateurs ont pratiqué des dosages couplés de la 5'Nucléotidase et des phosphatases alcalines en pathologie osseuse pour tenter d'établir l'origine osseuse ou extra-osseuse d'une hyperphosphatasémie alcaline. Ayant observé, dans les cas d'atteintes osseuses, une augmentation isolée des phosphatases alcalines, les auteurs pensent donc que cette enzyme permet de localiser à l'os la lésion recherchée.

Enfin, certains auteurs ont étudié les relations entre cette hyperphosphatasémie, l'hypercalcémie et l'hyperhydroxyprolinurie retrouvées chez des sujets cancéreux porteurs de métastases osseuses.

GRIBOFF et RYCKEWAERT se sont intéressés aussi à ce problème et ont trouvé qu'il y avait une corrélation entre ces différentes perturbations.

A la suite de nombreux travaux, il nous a semblé intéressant de rechercher les modifications de la phosphatasémie alcaline chez les sujets cancéreux rassemblés dans notre étude.

Malgré l'intérêt que l'on semble porter actuellement au dosage des 5'Nucléotidases, nous avons, dans notre travail, tenu compte uniquement des localisations métastasiques hépatiques ou osseuses diagnostiquées, pour faire une différence entre l'hyperphosphatasémie alcaline d'origine osseuse et celle d'origine hépatique.

L'ELECTROPHORESE DES PROTEINES

De 1941 à 1954, de nombreux auteurs comme LUETSCHER, SANIGAR, GRAY, OLHAGEN, SEIBERT, GUTMAN, HARTMANN, WUNDERLY, MIDER, PETERMAN, WACKER ont établi des diagrammes électrophorétiques dont l'examen permet de penser que le sérum des sujets cancéreux est caractérisé par :

- une hypoalbuminémie
- une hyperglobulinémie avec une augmentation des gamma-globulines, une augmentation des bêta-globulines, particulièrement dans les tumeurs du foie et les métastases hépatiques, et une augmentation des alpha-globulines.

DELMON G. et collaborateurs ont retrouvé des résultats identiques chez 100 cancéreux, mais ils ont de plus démontré que l'augmentation des globulines était fonction du degré de l'évolution clinique. La conclusion de leur étude est la suivante : "la micro-électrophorèse constitue une méthode d'appoint au dépistage systématique, en ce sens, cependant, qu'un diagramme possédant les caractéristiques énoncées plus haut, doit éveiller l'attention du clinicien et l'aiguiller vers un diagnostic possible de cancer".

Certains auteurs, comme PAWLAK, ont observé une augmentation importante des gamma$_2$-globulines dans le cancer du poumon. D'autres, comme SHURINA et GERMANOV ont noté une augmentation globale des gamma, bêta et alpha-globulines chez des cancéreux du poumon.

En 1951, KOURILSKY, DECROIX et DEWOOS émettent l'hypothèse que l'accélération de la vitesse de sédimentation, sans être spécifique, doit être considérée comme la résultante de dérèglements humoraux dus au cancer, et dont l'analyse a pu être ébauchée par l'électrophorèse.

Il existe, en effet, d'après DELMON, BLANQUET et BABIN en 1954, GIRARD, DECHOSAL et ROUSSELET en 1958, une élévation des globulines avec inversion du rapport sérine/globuline.

HAPPERT en 1961, dans sa thèse, rapporte les chiffres obtenus par électrophorèse en cellule de Tiselius, à partir de sérum de 13 sujets atteints d'un cancer broncho-pulmonaire. Cette étude confirme la présence d'une hypoalbuminémie avec élévation constante des alpha-globulines (surtout des $alpha_2$) et des gamma-globulines dans le cancer.

Dans le cancer de l'utérus, BALASZ et collaborateurs ont observé une augmentation des $alpha_2$, bêta et gamma-globulines.

LE BLAYE et collaborateurs ont étudié récemment les taux d'immunoglobulines chez 100 cancéreux dont la grande majorité était des cancers avancés. Ils ont obtenu des résultats variables en ce qui concerne les différentes fractions de ces immunoglobulines, mais cependant ils ont observé une augmentation globale de celles-ci.

En 1972, JACOBS D. et collaborateurs ont étudié le taux circulant d'immunoglobulines E par les méthodes radio-immunitaires et par la technique d'immuno-diffusion. Ils ont établi le taux normal chez les sujets témoins, celui-ci se trouve entre 85 et 740 μ/ml ; chez les sujets qui recevaient des doses cyto-toxiques les taux étaient bas. Néanmoins chez certains de ces patients, il était aux environs de la normale. A l'inverse, chez les patients qui avaient un cancer évolué non traité, ils ont eu la surprise de trouver un taux d'IgE bas, voire nul, par la technique de l'immuno-diffusion radiale, alors que, dans ces cas, un taux extrêmement élevé de l'ordre de 100 000 unités/ml est observé par radio-immuno-diffusion. Ces deux études complémentaires vont probablement

démontrer que le taux d'IgE établi par les méthodes immuno-réactives est un artéfact lié à un inhibiteur circulant.
De toute manière, ces auteurs ont mis en évidence une augmentation des immunoglobulines sériques dans le sang des cancéreux.

L'association, chez un malade, d'une immunoglobuline pathologique IgG et d'une endocardite marastique chez un sujet atteint de cancer du rein a fait reprendre à l'auteur, PIERON R. (1973) les différents cas déjà répertoriés. Il les a analysés chronologiquement, en faisant une mise au point sur ce problème. L'association d'une telle immunoglobuline à un cancer épithélial est fréquente surtout dans les cancers intestinaux, oropharyngés, hépatiques et prostatiques. Diverses propositions ont été faites et la secrétion d'immunoglobulines par les cellules tumorales a été suggérée, mais SELIGMAN, dans une observation concernant un noevocarcinome, a démontré que les globulines sont synthétisées par les plasmocytes et non par les cellules tumorales. Le mécanisme de cette plasmocytose au cours des cancers est encore en partie inconnu et diverses hypothèses sont émises : Elle peut être secondaire soit à une affection virale ou bactérienne favorisée par le cancer, ou bien engendrée par un antigène libéré par la tumeur, et l'immunoglobuline aurait alors la signification d'un anticorps dirigé contre cet antigène.

L'HYDROXYPROLINURIE

Une élévation de l'excrétion urinaire de l'hydroxyproline s'observe dans les ostéopathies liées à une augmentation du remaniement osseux ce qui confirme l'intérêt pratique de ce paramètre dans l'étude clinique des maladies du squelette.

RUBEIGNI et collaborateurs en 1962, PLATT et collaborateurs en 1964, démontraient que l'hyperhydroxyprolinurie se voyait dans les cancers secondaires des os à forme ostéoblastique.

En 1965, HOSLEY et collaborateurs ont étudié l'excrétion de l'hydroxyproline urinaire chez des sujets porteurs de myélome multiple ou de métastases osseuses ostéoblastiques secondaires à des cancers de la prostate. Ils ont remarqué que lorsqu'ils mesuraient une hyperhydroxyprolinurie chez des sujets porteurs de métastases osseuses, ils observaient simultanément une augmentation des phosphatases alcalines sériques, mais que cette hyperphosphatasémie n'affectait pas l'excrétion urinaire de l'hydroxyproline si cette première augmentation était due à une atteinte hépatique.

GRUSON et collaborateurs en 1966, sur 25 malades dont 19 cancers ostéolytiques et 6 cancers ostéocondensants, ont retrouvé chez presque tous les sujets des deux groupes, une hyperhydroxyprolinurie ; par contre, l'hyperphosphatasémie existait uniquement dans le groupe de cancers ostéolytiques. Ils ont de plus remarqué que la variation de l'hydroxyprolinurie était fonction de l'aggravation du cancer (dans ce premier cas l'élimination était augmentée), ou de l'amélioration du cancer (dans ce dernier cas l'élimination était diminuée).

La même année, BONADONNA G. et collaborateurs étudiaient l'excrétion urinaire de l'hydroxyproline chez des sujets normaux et chez des sujets atteints soit de leucémie, soit de cancers largement métastasés. Ils ont remarqué une augmentation de cette excrétion chez les sujets porteurs de métastases osseuses. De plus, ils ont remarqué que dans tous les cas où il y avait une augmentation de la calcémie, il existait une hyperhydroxyprolinurie.

Par contre, le dosage de la phosphatasémie alcaline ne montrait pas dans tous les cas une corrélation avec le dosage de l'hydroxyprolinurie. Ces résultats leur permettaient de conclure que l'excrétion urinaire de l'hydroxyproline reflète l'atteinte osseuse et que l'hyperhydroxyprolinurie rend compte de l'étendue de l'atteinte osseuse ou de la secrétion par la tumeur d'une hormone, puisque dans certains cas ils ne leur a pas été possible de mettre en évidence de lésions osseuses chez les sujets cancéreux étudiés.

GUZZO, en 1969, dans son étude sur 100 sujets porteurs de cancers avancés à différents stades, a démontré qu'il y avait une hydroxyprolinurie anormale, un à sept mois avant la mise en évidence de métastases osseuses à la radiographie, et que chez des sujets ayant une excrétion urinaire normale, une période de six à dix-neuf mois pouvait se passer sans que l'on puisse mettre en évidence des métastases osseuses à la radiographie. D'après son étude, il pense donc que la découverte d'une hyperhydroxyprolinurie, chez des sujets cancéreux, doit faire chercher, d'une manière systématique, des métastases osseuses.

Enfin, récemment, COURVOISIER et collaborateurs ont fait une étude chez 51 sujets porteurs de tumeurs avec métastases ostéoblastiques ou ostéolytiques, chez 42 sujets porteurs de tumeurs malignes sans atteinte osseuse et enfin chez un certain nombre de sujets porteurs d'affections diverses. A l'aide de cette étude statistique, les auteurs ont mis en évidence l'existence d'une augmentation de l'hydroxyprolinurie chez des sujets porteurs d'ostéopathies liées à une augmentation du remaniement osseux et ont fait apparaître qu'il existait, dans ~~le~~ cas de métastases osseuses, une corrélation entre l'hyperhydroxyprolinurie et l'hyperphosphatasémie alcaline.

De même, une étude récente sur ce sujet a été faite par COTTIN et collaborateurs qui ont observé les taux d'hydroxyprolinurie chez des sujets atteints de cancers secondaires des os. Ils ont remarqué, chez des sujets cancéreux avec des métastases osseuses non visibles radiologiquement, des taux d'hydroxyprolinurie inférieurs à ceux obtenus chez des sujets cancéreux avec métastase osseuse unique, ces derniers taux étant eux-mêmes inférieurs à ceux obtenus chez des sujets avec métastases osseuses multifocales. Dans tous les cas, cependant, l'hydroxyprolinurie était supérieure à la normale. Ces auteurs font seulement remarqué que, aussi bien dans les cancers secondaires ostéolytiques que dans les cancers secondaires ostéocondensants, ils obtenaient une hyperhydroxyprolinurie, ce qui est contraire à la théorie du "reflet de l'intensité du catabolisme osseux donné par le taux d'hydroxyprolinurie". Ils en concluent donc, que l'hyperhydroxyprolinurie reflète en fait le degré d'envahissement osseux du processus tumoral.

L'URICEMIE

La goutte secondaire aux hémopathies est la plus fréquente et la moins contestable. Si les diverses anémies peuvent provoquer l'apparition de cette goutte secondaire, les polyglobulies, les métaplasies myéloïdes, les leucoses aiguës et chroniques se compliquent de goutte parfois, d'hyperuricémie très souvent.

Enfin, des cas de goutte sont rapportés au cours de myélome multiple, de la maladie de HODGKIN, de lymphomes gigantocellulaires et de lymphosarcomes.

Cependant, quelques auteurs ont remarqué que dans certaines néoplasies et surtout dans les cas de métastases osseuses, ils pouvaient observer une hyperuricémie.

Ainsi, FAVRE R. et collaborateurs ont écrit que la courbe d'évolution du taux de l'uricémie, mise en parallèle avec la courbe du taux de croissance tumorale, montre que ce taux croît de façon importante lors de la première phase de la courbe de croissance tumorale correspondant au maximum de sensibilité à la thérapeutique, et baisse secondairement, témoignant donc d'une destruction cellulaire moins importante.

PRESTON et TROXEL, lors de leur étude sur le séro-biogramme, avait de même mis en évidence une hyperuricémie chez les sujets atteints de métastases osseuses.

Il nous semble donc que l'étude de ce dernier examen de laboratoire, doit être faite au même titre que les autres examens précités.

ANALYSE STATISTIQUE

Le but de l'étude est d'associer à chaque prélèvement (vitesse de sédimentation - calcémie - phosphatases alcalines - alpha$_2$ et gamma-globulines - hydroxyprolinurie totale et libre - uricémie) une quantité estimée qui permette une utilisation statistique postérieure.

Les valeurs obtenues au cours de ce sondage servent à établir une distribution définie, d'une part par sa MOYENNE, et d'autre part par sa DISPERSION ou VARIANCE.

Pour ceci, chaque prélèvement peut être considéré comme une variable aléatoire que l'on peut appeler x -
On effectue une série de x mesures : x_1, x_2, x_3... dont le nombre total, n, est égal à 100, dans notre étude.

Le calcul permet d'estimer la probabilité d'intervention du hasard qui se définit numériquement par certains paramètres : la moyenne, la variance et l'écart-type.

* Estimation des paramètres : moyenne - variance - écart-type

- La moyenne arithmétique, m, d'une série de mesures x_1, x_2... x_{100} dont le nombre total est n, est égale à :

$$m = \frac{1}{n} \sum x$$

($\sum$ symbolise "somme des...")

- la variance ou dispersion de la distribution σ^2 est la moyenne des carrés des écarts autour de la moyenne.

$$\sigma^2 = \frac{1}{n} \sum (x - m)^2$$

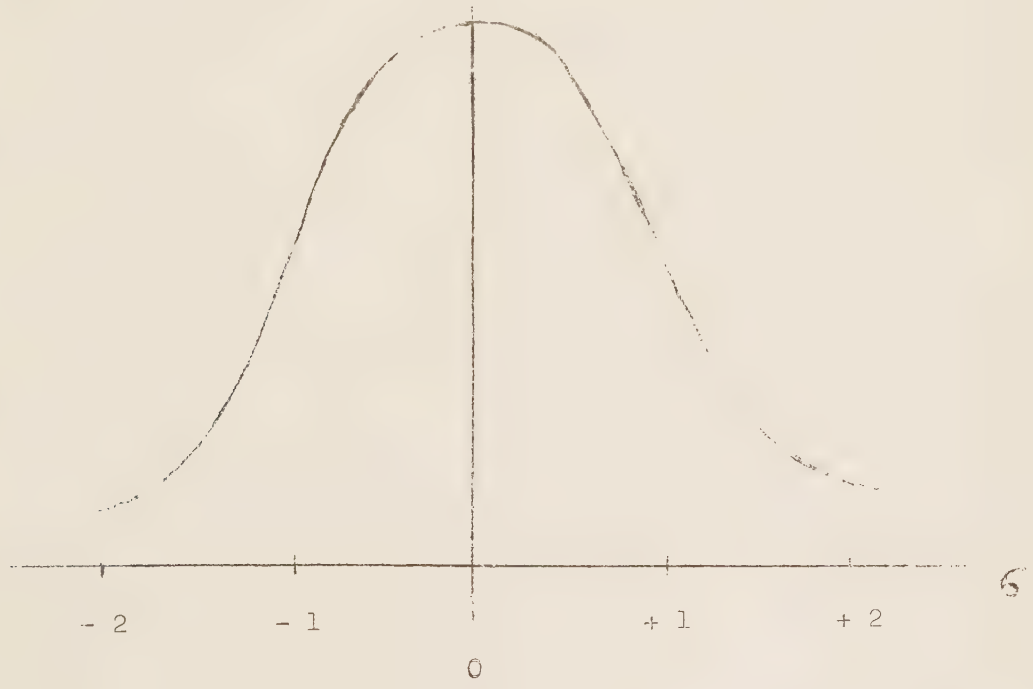
- l'écart-type σ

De la variance σ^2, vient l'indice de dispersion de la distribution, c'est-à-dire l'écart-type qui est une quantité fondamentale intervenant dans toutes les analyses statistiques.

$$\sigma = \sqrt{\sigma^2}$$

* Estimation de la fonction de répartition

A partir de chaque échantillon, il serait possible de tracer une fonction de répartition en établissant les équations qui définissent la courbe symétrique dite courbe de LAPLACE - GAUSS. Cette courbe indique numériquement la part d'intervention du hasard dans les fluctuations de la dispersion.



Nous nous contenterons, dans notre étude, de tracer un histogramme de fréquence. Pour ceci, on divise l'intervalle utile de la variable en classes équidistantes et l'on associe, au milieu de chaque classe, une probabilité que l'on calcule.

* Enoncés de nos résultats

En conclusion, l'analyse de notre sondage aboutit à plusieurs paramètres :

- la moyenne m
- l'écart-type σ
- le nombre de mesures n

Les résultats obtenus seront exprimés ainsi :

sur n mesures, on trouve une moyenne m dont l'écart-type est σ

$m \pm \sigma$

* Etude des tests d'hypothèse

Test de STUDENT

On suppose que x

- a une loi de probabilité P_o (m_o, σ_o) sous l'hypothèse H_o
- a une loi de probabalité P_1 (m_1, σ_1) sous l'hypothèse H_1

L'hypothèse - H_o étant celle d'un sujet cancéreux

" - H_1 étant celle d'un sujet non cancéreux.

A partir de l'échantillon E : $(x_1 \ldots\ldots x_n)$ précédent réalisé sous l'hypothèse H_o, nous avons pu estimer m_o et σ_o. Il pourrait être possible d'estimer la loi P_o, mais ceci ne nous est pas indispensable car on renforcerait ainsi uniquement la puissance des tests.

Supposons que nous ayons, par ailleurs, k réalisations de la variable x, soit un échantillon E' : $(x_1 \ldots\ldots x_k)$ et que nous ne connaissions pas l'hypothèse sous laquelle cet échantillon a été réalisé ; il serait bon de savoir si cet échantillon a été réalisé sous l'hypothèse H_o ou H_1 avec une probabilité associée. C'est le but du test de STUDENT.

On démontre que si m' a été réalisée sous l'hypothèse H_o, $t = \frac{m' - m}{\sigma_1}$ est une variable aléatoire de STUDENT dont on connaît la loi.

On peut donc écrire $P\ (\ /t/\ t_o\ ) = \beta$. En se fixant bêta, on arrive à connaître t_o à partir des tables de STUDENT (Cf. table).

Table de distribution t :

Degré de liberté	Probabilité 0,05	Probabilité 0,01
1	12,70	63,66
2	4,30	9,92
3	3,18	5,84
4	2,78	4,60
5	2,57	4,03
6	2,45	3,71
7	2,36	3,50
8	2,31	3,36
9	2,26	3,25
10	2,23	3,17
11	2,20	3,11
12	2,18	3,05
13	2,16	3,01
14	2,14	2,98
15	2,13	2,95
16	2,12	2,92
17	2,11	2,90
18	2,10	2,88
19	2,09	2.86
20	2,09	2,85
21	2,08	2,83
22	2,07	2,82
23	2,07	2,81
24	2,06	2,80
25	2,06	2,79
26	2,06	2,78
27	2,05	2,77
28	2,05	2,76
29	2,05	2,76
30	2,04	2,75
40	2,02	2,70
60	2,00	2,66
120	1,98	2,62
∞	1,96	2,58

Utilisation du test

- On se fixe bêta et l'on en déduit, à partir de la table de STUDENT, t_o.

- On fait une suite de k prélèvements sur le sujet $E' = (x_1 \ldots\ldots x_k)$.

- On calcule $m' = \frac{1}{k} \sum x_k$

$$\sigma' = \frac{1}{k} (x_1 - m')^2$$

$$t = \frac{m' - m}{\sigma'}$$

Si $t \in \{ - t_o + t_o \}$ on peut dire que l'hypothèse H_o est réalisée avec bêta % de chances.

Les valeurs m se trouvent dans les différents tableaux effectués au cours de notre étude.

Remarque :

Pour être rigoureux, il aurait fallu démontré la loi de x, car dans le cas d'une distribution de x normale, le Test de STUDENT est plus puissant. Mais il a été démontré que ce test peut être utilisé pour une distribution quelconque de x avec une bonne approximation.

Exemple :

Si k = 31 (k est égal au nombre de mesures effectuées sur chaque échantillon), on peut calculer f qui est le degré de liberté de la loi.

$f = k - 1$

$f = 31 - 1$

$f = 30$

Pour obtenir la probabilité P qui permet de savoir si notre échantillon a été réalisé sous l'hypothèse H_o (sujet cancéreux) ou H_1 (sujet non cancéreux), On cherche dans la table de distribution t la valeur du t correspondant à un degré de liberté 30.

Dans ce cas précis, on aura :

$P (/t/ \leqslant 2,042) = 95 \%$ ou

$P (/t/ \leqslant 2,750) = 99 \%$.

On aura donc, dans cet exemple, si t est compris entre $- t_o$ ou $+ t_o$, 95 % ou 99 % de chances que l'échantillon étudié soit un échantillon de sujets cancéreux.

LA VITESSE DE SEDIMENTATION

La découverte d'une vitesse de sédimentation globulaire très élevée conduit généralement le médecin à envisager certains diagnostics tels que paraprotéïnémie, cancer ou maladie inflammatoire majeure (tuberculose, R.A.A.).

Il nous a donc paru intéressant de vérifier si on retrouvait ces variations sur un certain nombre de cas de cancer, dans le but de mettre en évidence la valeur d'un test aussi simple pour orienter un diagnostic.

METHODE D'EXAMEN

La méthode employée a été la même dans tous les cas.

L'emploi du tube de WESTERGREN est actuellement encore très discuté par certains auteurs. Ceux-ci trouvent que cette méthode n'est pas très fidèle, mais étant donné que sa pratique est encore très largement répandue, et du fait de son emploi dans le service où a été conduite notre étude, nous avons utilisé cette méthode pour notre travail.

VALEURS NORMALES

Par cette méthode, on trouve comme valeurs normales :

- 1ère heure ..... 7 à 10 mm
- 2ème heure ..... 8 à 15 mm
- 24ème heure .....50 à 70 mm.

VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES

Chez la femme, la vitesse de sédimentation est un peu plus élevée que chez l'homme. Mais, les valeurs normales données ci-dessus peuvent être considérées comme valables dans les deux sexes.

Les autres variations de la vitesse de sédimentation se voient dans l'anémie, la polyglobulie, la grossesse et les règles chez la femme.

Dans notre travail, nous n'avons pas eu à tenir compte de ces variations car les modifications de la numération globulaire étaient trop minimes pour avoir une grande influence ; (il n'a été noté ni anémie inférieure à 3 500 000 globules rouges, ni hyperleucocytose supérieure à 10 000 globules blancs par mm^3).

En ce qui concerne les deux autres états, on ne les retrouve chez aucune femme au moment de notre étude.

RESULTATS DE NOTRE ETUDE

Nous étudierons tout d'abord, les variations de la vitesse de sédimentation dans différentes localisations cancéreuses, puis dans le cas d'une atteinte cancéreuse en général sans tenir compte de la localisation.

Nous n'avons étudié l'écart-type que dans certaines localisations. Ce choix a été fonction du nombre d'échantillons que l'on avait pu regroupé dans notre étude.

1°) Canc à localisation génitale

Dans ce groupe, l'étude statistique a été faite uniquement dans deux localisations :

- cancer du sein ..... 17 cas
- cancer de la prostate .... 9 cas

Dans les autres localisations, étant donné le faible nombre d'échantillons, il nous a semblé que seule la moyenne de ces divers échantillons devait être recherchée.

V.S. / Localisations	1 ère heure	2ème heure	24ème heure
SEIN	54.3 ± 23,2	87	122.9
VAGIN	91.5	104.2	123.2
OVAIRE	33.3	64.8	101
PROSTATE	38.8 ± 18,5	70,8	112,9
UTERUS	60.1	94.6	124.3

Nous remarquons que la vitesse de sédimentation est élevée dans tous les cas. Cette augmentation est variable, mais il n'y a jamais d'élévation supérieure à 100 mm à la première heure. Il semblerait donc, dès cette première étude, que l'augmentation de la vitesse de sédimentation existe bien lors d'une atteinte cancéreuse mais qu'elle atteint rarement plus de 100 mm à la première heure. Cependant, il est utile de vérifier cette modification dans les autres localisations.

Une deuxième remarque peut être faite à partir de ces résultats. On observe que la vitesse de sédimentation la plus élevée à la première heure est trouvée dans le cancer du vagin. Si on se rapporte à l'étude de BARBIER, on remarque, en effet, que cette élévation importante de la vitesse de sédimentation est due, le plus souvent, à la présence de cancer infecté, ce qui était le cas dans notre étude.

2°) Cancers à localisation digestive

De la même manière que précédemment, notre étude statistique ne sera faite que sur les localisations ayant un nombre d'échantillons le plus élevé. Dans ce cas, nous ne retiendrons que deux localisations.

- Cancer de l'estomac..... 17 cas
- Cancer du colon..... 8 cas

V.S. / LOCALISATIONS	1ère heure	2ème heure	3ème heure
FOIE	76	113	143
PANCREAS	58	74.6	99.3
OESOPHAGE	60.3	100.7	130
ESTOMAC	57.5 ± 23.3	90.4	124
COLON	69.3 ± 32	103.5	126.5
RECTUM	60.3	96.2	128.6

Nous remarquons que la vitesse de sédimentation est élevée dans tous les cas et, comparativement aux localisations précédentes, elle est beaucoup plus élevée. Il est à remarquer, cependant, que les différentes moyennes obtenues sont très voisines : aux environs de 60 mm à la première heure, ce qui est naturellement hautement pathologique.

3°) Cancer à localisation broncho-pulmonaire

Dans ce groupe, seule la localisation du cancer aux poumons a fait l'objet de l'étude.

La moyenne obtenue sur les 6 cancers du poumon est la suivante :

- 1ère heure ..... 81.8 mm
- 2ème heure ..... 129.5 mm
- 24ème heure ..... 147.7 mm

Nous remarquons comme KOURILSKY, DEWOOS et DECROIX que les vitesses de sédimentation obtenues dans cette localisation sont presque toujours supérieures à 100 mm à la première heure (4 cas sur 6), et de plus cette modification est apparue dans tous les cas très précocement.

4°) Cancers localisés à l'appareil urinaire

Etant donné le faible nombre de cas observé, il nous est difficile d'analyser nos résultats. Cependant, nous pouvons faire les remarques suivantes :

- le cancer du rein a donné une vitesse de sédimentation très élevée, à la première heure (126 mm).

- La moyenne faite à partir des deux cancers de la vessie est aussi très élevée (64 mm).

Il semblerait donc que dans cette localisation urinaire, on obtienne très fréquemment des vitesses de sédimentation élevées.

5°) Autres localisations

En ce qui concerne les cancers bucco-pharyngés, nous pouvons uniquement faire la remarque suivante : les vitesses de sédimentation obtenues sont toutes anormales à la première heure mais ces dernières ne sont que très peu élevées (bouche : 55 - 88, langue : 38 - 30, amygdale : 42 mm).

VITESSE DE SEDIMENTATION MOYENNE

Après cette étude des différentes variations de la vitesse de sédimentation dans diverses localisations cancéreuses, il nous semble intéressant de calculer la vitesse de sédimentation moyenne obtenue à l'aide des différents résultats colligés dans notre travail.

En définitive, la vitesse de sédimentation a été pratiquée chez 100 cancéreux. Les résultats sont les suivants :

- 1ère heure ..... 60 ± 28 mm
- 2ème heure ..... 92 ± 26 mm
- 24ème heure ..... 123 ± 18 mm

Nous remarquons donc que la vitesse de sédimentation est comprise entre les différentes valeurs suivantes :

- 1ère heure ..... de 32 à 83 mm
- 2ème heure ..... de 66 à 108 mm
- 24ème heure ..... de 115 à 141 mm

Cependant, pour la discussion des résultats, nous ne tiendrons compte que de la vitesse de sédimentation à la première heure puisque les résultats obtenus à la deuxième heure sont dépendants de ceux de la première heure, et il en est de même pour ceux obtenus à la 24ème heure.

DISCUSSION DES RESULTATS

De ces résultats, nous pouvons conclure qu'il existe toujours une augmentation de la vitesse de sédimentation dans le cancer. Cette accélération est peu souvent supérieure à 100 mm à la première heure, mais elle est rarement inférieure à 30 mm et elle atteint très fréquemment 60 mm.

BARBIER J. avait noté une augmentation très importante de la vitesse de sédimentation dans les cancers du rein. Nous avons, en effet, retrouvé une vitesse de sédimentation très élevée dans le seul cas de cancer du rein relevé dans notre étude. Cette vitesse est d'ailleurs parmi les plus élevées puisqu'elle atteint 126 mm à la première heure.

De même, en ce qui concerne les cas de cancers du poumon, on remarque comme KOURILSKY une très grande élévation des vitesses de sédimentation à la première heure (100 - 110 - 118 - 130 mm).

PEYMAN, dans son étude, mettait en cause les métastases osseuses mais nous ne retrouvons pas cette notion dans notre travail car les cancers métastasés n'ont donné que, dans très peu de cas, des vitesses de sédimentation supérieures à 100 mm à la première heure (observations n° 16 - 19 - 21 - 82 - 86). De plus, sur 17 cas de métastases osseuses, on ne trouve que 5 cas de vitesse de sédimentation supérieure à 80 mm, à la première heure, dont 3 cas où la vitesse de sédimentation est supérieure à 100 mm.

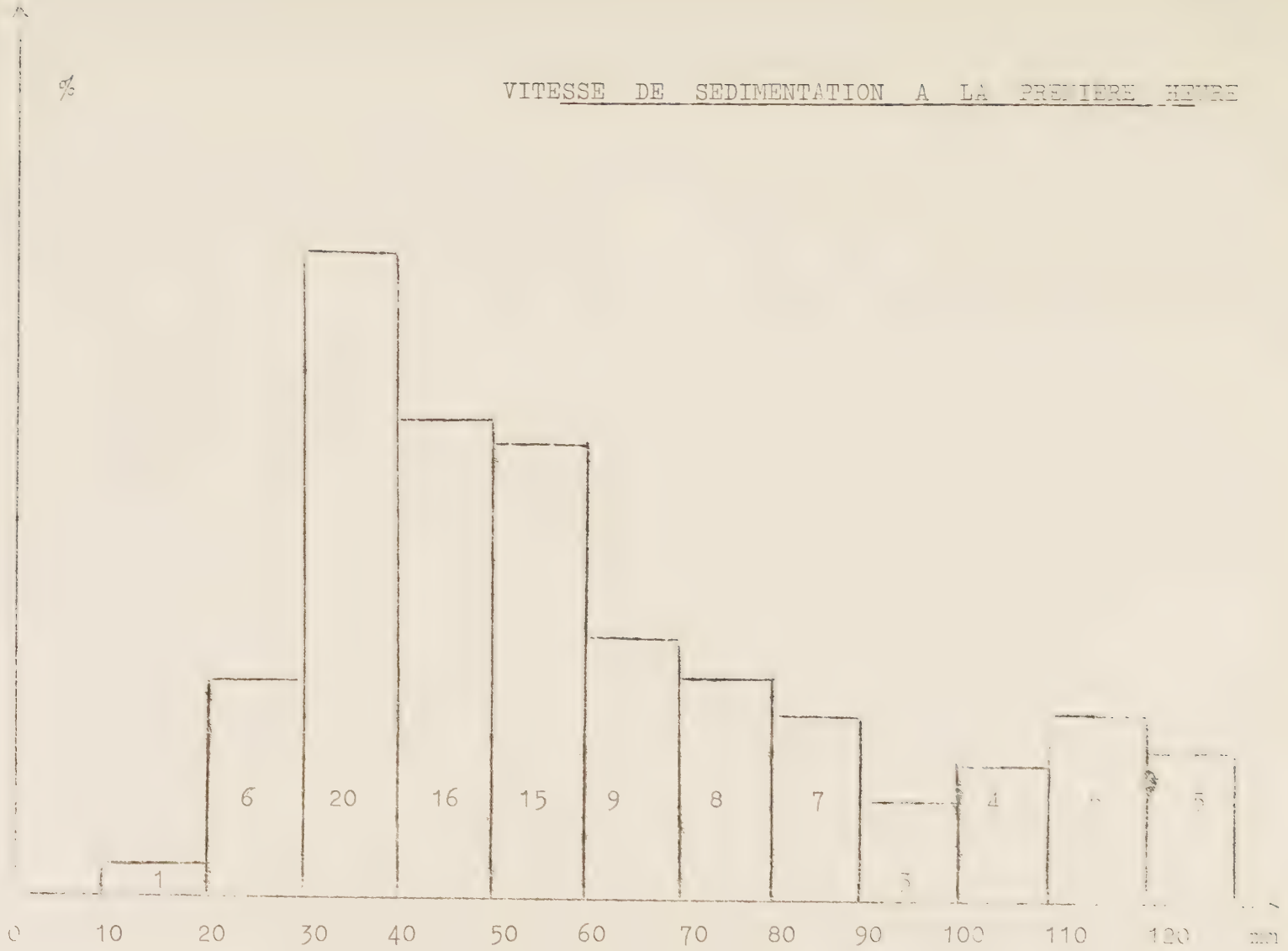
Par contre, il semblerait que nous retrouvions des résultats voisins, en ce qui concerne les cancers avancés et infectés, de ceux observés par DAUCHY F. dans son étude. Les cas de vitesse de sédimentation très élevée ont été observés chez des sujets porteurs de cancers avancés avec de nombreuses métastases à localisations diverses et presque toujours avec une surinfection associée (cas des cancers du vagin et des cancers du poumon).

INTERPRETATION DE L'HISTOGRAMME

D'après le graphique, nous voyons que nous obtenons des pourcentages très élevés de vitesses de sédimentation comprises entre 30 mm et 60 mm à la première heure. Nous retrouvons donc des pourcentages voisins de ceux de PEYMAN puisque 25 % des cancers ont des vitesses de sédimentation comprises entre 30 et 40 mm et que 33 % ont des vitesses de sédimentation comprises entre 40 et 60 mm.

Cependant, nous obtenons un pourcentage assez élevé de vitesses de sédimentation supérieures à 80 mm à la première heure (25 % dans notre étude contre 6 % dans l'étude de PEYMAN). Ces résultats se rapprocheraient, par contre, beaucoup plus des résultats de PIESTRACK. En effet, nous avons observé 15 % de cancers avec une vitesse de sédimentation supérieure à 100 mm à la première heure contre 22,9 % retrouvés par ce dernier auteur.

Il semblerait donc, d'après notre étude, que la maladie cancéreuse donne dans 93 % des cas, des vitesses de sédimentation supérieures à 30 mm à la première heure, dont 42 % seraient supérieures à 60 mm. Cet examen, facile à réaliser, est donc un des examens à pratiquer en tout premier lieu lorsque l'on recherche une atteinte cancéreuse.


%
VITESSE DE SEDIMENTATION A LA PREMIERE HEURE
1
6
20
16
15
9
8
7
3
4
5
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
110
120
mn

LA CALCEMIE

Chez des malades porteurs d'un cancer, l'hypercalcémie n'est pas une constatation exceptionnelle mais, le plus souvent, elle est en rapport avec des métastases osseuses. Dans quelques cas, cependant, comme le cancer du rein, du pancréas, du colon, du poumon, certains auteurs ont pu objectiver une activité du type "parathormone" dans le tissu tumoral.

Cependant, il ne faut pas oublier que deux autres causes existent et sont très fréquemment responsables d'une hypercalcémie ; ce sont l'hyperparathyroïdie et l'insuffisance rénale aiguë.

Dans notre étude, nous avons pratiqué le dosage de la calcémie à plusieurs reprises de manière à être sûrs des résultats. Nous avons, de même, éliminé la possibilité d'être en présence d'une des deux dernières maladies citées ci-dessus.

METHODE DE DOSAGE

1°) Technique

- Dosage par complexon
- Principe :

Titrage du calcium, sans déprotéinisation, par complexométrie en milieu fortement alcalin et en présence du réactif de PATTON et REEDER.

2°) Résultats

Calcémie normale ..... 100 mg/l ± 5 mg/l

3°) Variations physiologiques des résultats

Pour un chiffre de 100 mg/l de sang chez l'adulte normal, la variation ne dépasse pas 5 mg/l en plus ou en moins.

Des variations même faibles, à plus forte raison majeures, de la calcémie dans le sens de l'hypercalcémie induisent toute une série de troubles qui sont dus uniquement à ce taux élevé du calcium. Mais, cependant, des affections causales comme les cancers et les hémopathies, peuvent en masquer les symptômes. Il ne faut donc pas compter sur la clinique pour en faire le diagnostic, mais sur le dosage systématique de la calcémie.

RESULTATS DE NOTRE ETUDE

Comme pour la vitesse de sédimentation, nous avons jugé bon de ne faire les calculs statistiques que dans certaines localisations cancéreuses : ce choix étant toujours dicté par le nombre d'échantillons recueillis dans la localisation cancéreuse étudiée.

1°) Cancers à localisation génitale

LOCALISATIONS	METASTASES OSSEUSES	CALCEMIE MOYENNE
SEIN	10	99.6 ± 6,1
VAGIN	1	100.5
OVAIRE		100.5
PROSTATE	3	91.9 ± 8,3
UTERUS		94

Nous n'observons pas d'augmentation de la calcémie dans ces 5 localisations cancéreuses.

Parmi les 14 cas avec métastases osseuses, on observe dans 3 cas de cancer du sein (observations n° 6 - 9 - 15) des calcémies respectivement à 108, 111 et 110 mg/l. Ces calcémies sont très pathologiques car, d'après la méthode de dosage employée, la calcémie normale se situe plus souvent, en ce qui concerne la limite supérieure, vers 100 mg/l plutôt que vers 105 mg/l.

Dans les autres cas, la calcémie obtenue est relativement plus élevée que dans les cas de cancer sans métastases osseuses mais elle reste cependant dans les limites de la normale.

2°) Cancers à localisation digestive

LOCALISATIONS	METASTASES OSSEUSES	CALCEMIE MOYENNE
FOIE		91
PANCREAS		94.7
OESOPHAGE		99
ESTOMAC		93
COLON	1	$94.4 \pm 6,5$
RECTUM		$96.1 \pm 4,2$

Dans ces localisations, il n'est observé qu'un cas de métastases osseuses ce qui explique que les calcémies moyennes obtenues restent dans les limites des valeurs normales. De plus, dans aucun cas, il n'est observé d'augmentation anormale de la calcémie.

3°) Cancer à localisation pulmonaire

La calcémie moyenne obtenue est normale (93.3 mg/l). Dans le seul cas de cancer du poumon, avec métastases osseuses, observé, le dosage de la calcémie n'a malheureusement pas été fait.

4°) Autres localisations

Il est a remarqué que, dans le cancer de la vessie avec de nombreuses métastases osseuses, la calcémie est très supérieure à la calcémie normale (133 mg/l).

5°) Calcémie moyenne globale

La calcémie moyenne globale a été calculée à partir de 96 échantillons :

- 96.2 ± 7.6 mg/l

Il est normal d'obtenir une calcémie moyenne globale normale puisque seulement 5 cas d'hypercalcémie ont pu être observés sur les 96 cas étudiés.

6°) Cas d'hypocalcémie

Il est a noté que dans de nombreux cas on a observé une hypocalcémie.

L'hypocalcémie peut être observée dans des cas de métastases osseuses ostéocondensantes.

L'ostéose cancéreuse prostatique est de loin la plus fréquemment en cause puisqu'elle représente, selon RAVAULT et LEJEUNE, 20 % des cancers secondaires des os, occupant ainsi le deuxième rang, dans leur étiologie, après le cancer du sein. Biologiquement, on observe d'après VIGNON et collaborateurs une augmentation de la vitesse de sédimentation dans les 3/4 des cas, une hypocalcémie discrète voisine de 90 mg/l, une augmentation de l'hydroxyprolinurie au-dessus de 30 mg/24 heures, une augmentation des phosphatases alcalines, puis aussi une modification d'examens biologiques tels que les phosphatases acides et la numération formule sanguine.

Dans notre étude, nous retrouvons un grand nombre d'hypocalcémies dans les cancers de la prostate. Dans deux cas seulement d'hypocalcémie, nous avons diagnostiqué des métastases osseuses. Dans ces deux cas, nous avons observé une augmentation simultanée de la vitesse de sédimentation et des phosphatases alcalines mais non de l'hydroxyprolinurie. Il en est de même pour deux cas de cancer du sein avec métastases osseuses et hypocalcémie.

En ce qui concerne les autres étiologies des ostéoses condensantes, le cancer du sein vient donc en deuxième position, si l'on prend comme référence la fréquence, puis nous trouvons, par ordre décroissant, les métastases osseuses condensantes d'origine pulmonaire, d'origine rénale, d'origine digestive, d'origine thyroïdienne et d'origine ovarienne (RAVAULT et LEJEUNE). Dans bien des cas, il existe des formes mixtes des ostéoses condensantes.

Si nous observons nos résultats et si l'on tient compte des autres perturbations biologiques observées, nous voyons que dans un cas de cancer du foie, un cas de cancer de l'utérus, et deux cas de cancer de l'estomac, nous avons simulta-

nément une augmentation de la vitesse de sédimentation, des phosphatases alcalines et de l'hydroxyprolinurie associée à une hypocalcémie. Dans ces cas, cependant, nous n'avons pas pu mettre en évidence de métastases osseuses.

DISCUSSION DES RESULTATS

Si de nombreux auteurs rapportent des cas d'hypercalcémie chez des sujets porteurs de cancers avec métastases osseuses, il ne faut pas pour autant oublier la possibilité d'hypercalcémie dans des cancers sans métastase osseuse susceptible de secréter une substance "parathormone-like".

Dans notre étude, nous avons observé :
- 5 cas d'hypercalcémie (observations n° 6 - 9 - 15 - 27 - 48)
- 4 cas avec métastases osseuses mises en évidence à la radiographie (observations n° 6 - 9 - 15 - 48)
- 1 cas d'hypercalcémie sans métastase osseuse radiologiquement visible (observation n° 7).

Notre étude n'a pas été assez poussée pour affirmer que dans ce dernier cas on était en présence d'un cancer avec une hypercalcémie due à la secrétion d'une substance "parathormone-like". Cependant, BOUR H. a démontré qu'une hypercalcémie, avec phosphatases alcalines normales, était fréquente dans ce genre d'observation, mais que l'argument principal, permettant d'affirmer que le cancer est le responsable du syndrome d'hyperparathyroïdisme, est apporté par le fait que l'extirpation chirurgicalede la tumeur entraîne une chute de la calcémie et que dans les cas où il y a récidive du cancer, toujours sans métastase osseuse, l'hypercalcémie réapparaît, ce qui n'a pu être fait dans notre étude.

Mais BOUR H. admet de plus, d'après ses observations, qu'il existe des cas d'hypercalcémie paranéoplasique avec métastases osseuses importantes associant des signes évoquant une activité parathormonale.

D'autre part, RYCKEWAERT et collaborateurs pensent que l'hypercalcémie est plus fréquente dans les cancers osseux étendus que dans les cancers osseux localisés, mais qu'il peut exister des discordances entre ces faits car il peut y avoir une calcémie normale avec des lésions osseuses étendues radiologiquement visibles si celles-ci ont cessé de progresser et, inversement, une hypercalcémie sans lésion osseuse radiologiquement visible puisqu'il faut une déminéralisation osseuse d'au moins 25 % pour que les lésions soient radiologiquement visibles.

Dans notre étude, nous avons observé, en effet, des cas de cancer avec métastases osseuses et calcémie normale (observations n° 3 - 4 - 11 - 13 - 16 - 17 - 19 - 31 - 76). Il est a remarqué que ces cas sont environ 3 fois plus nombreux ; il semblerait donc que les cas d'hypercalcémie sont assez rarement observés même dans les cas de cancer avec métastases osseuses.

RYCKEWAERT et collaborateurs pensent aussi que l'hypercalcémie témoigne, selon toute vraisemblance, de la progression d'un cancer. Il semblerait, en effet, que cela se vérifie dans notre étude, car dans le cas du cancer de la vessie on a observé une calcémie très élevée et ce cancer était au stade terminal.

Nous pouvons donc conclure, comme MANIGAND G., que la préoccupation essentielle devant toute affection maligne est de ne pas méconnaître cette complication et, de même que devant toute hypercalcémie de l'adulte, on doit rechercher un cancer ou une hémopathie jusqu'alors latents.

Comme BOUR H., on doit penser que c'est à la biologie qu'il faut essentiellement se référer, soit que le calcium sanguin soit demandé par suspicion, soit qu'il soit fait systématiquement comme il est de règle pour d'autres examens biologiques tels que l'azotémie ou la glycémie par exemple.

INTERPRETATION DE L'HISTOGRAMME

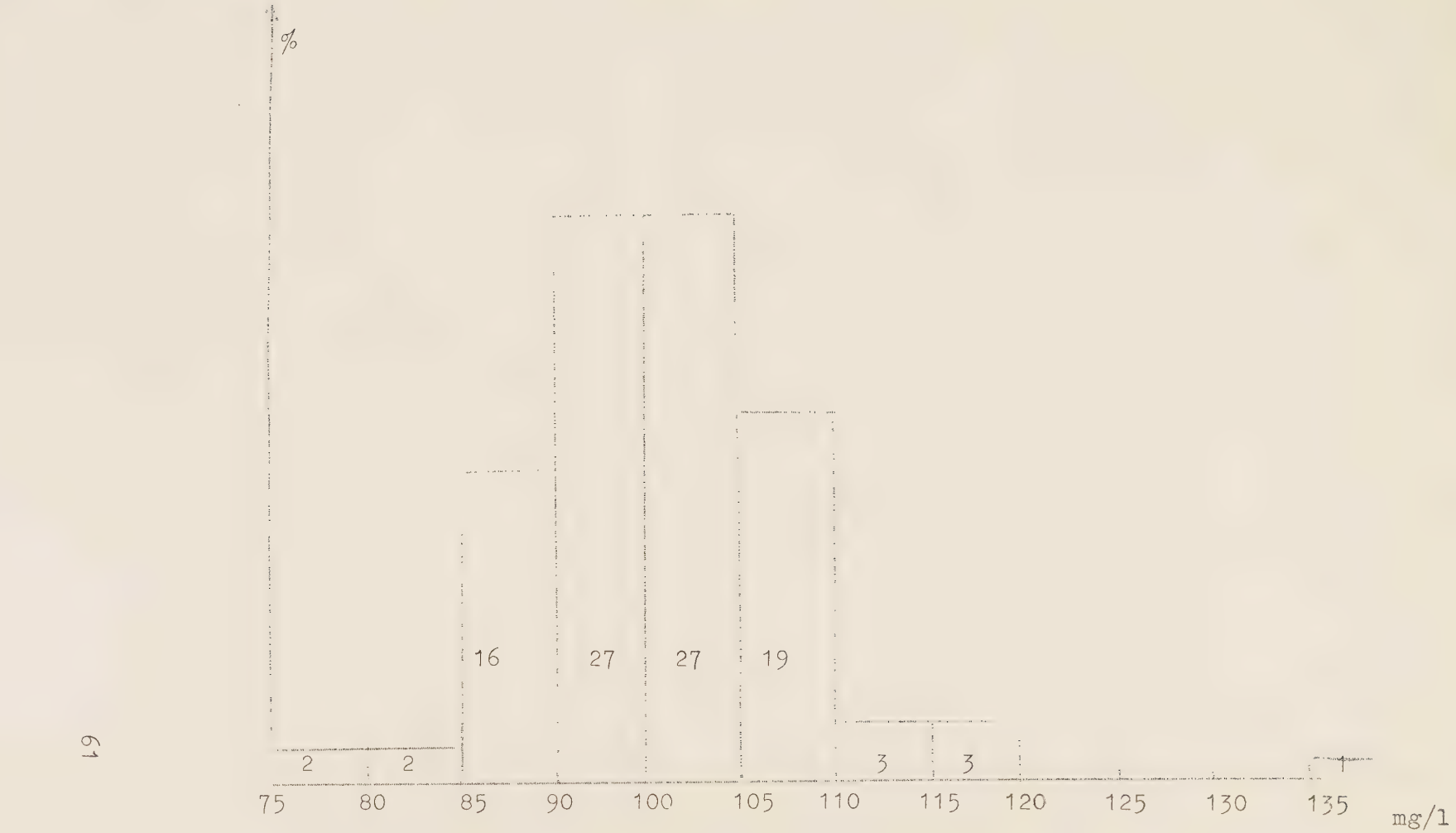
En examinant le graphique, nous retrouvons les résultats déjà commentés dans les paragraphes précédents. Cependant, pour plus de compréhension nous allons exprimer ces résultats en pourcentages.

Les plus forts pourcentages sont observés entre 90 mg/l et 105 mg/l, c'est-à-dire dans les limites des valeurs physiologiques. Seulement 7 % des calcémies sont supérieures aux valeurs normales. Dans ce faible pourcentage, nous notons cependant que la majorité de ces hypercalcémies était due à la présence de métastases osseuses. (Nous avons inclu dans les hypercalcémies représentées sur l'histogramme les quelques calcémies supérieures à 105 mg/l auxquelles nous avons ajouté les 2 calcémies égales à 105 mg/l).

Enfin, si nous comparons les résultats obtenus par DARGENT et, d'autre part, par LAURENT, nous voyons que les cancers les plus fréquemment métastasés ne sont pas tout à fait les mêmes que ceux qui sont responsables d'hypercalcémie, sauf pour le cancer du poumon.

Nous pouvons ainsi confirmer le faible pourcentage d'hypercalcémie observé en cancérologie pratique.

LA CALCEMIE



LES PHOSPHATASES ALCALINES

Extrêmement répandue dans tous les tissus et les organes, la phosphatase alcaline siège surtout dans les os où elle est synthétisée par les ostéoblastes. On la rencontre, à une moindre concentration, dans les cellules épithéliales de l'intestin, les cellules tubulaires du rein et la cellule hépatique.

L'hyperphosphatasémie est fréquente. Cette perturbation est entraînée soit par des maladies osseuses où survient une augmentation de la phosphatase alcaline lorsque ces affections entraînent un accroissement de l'activité ostéoblastique comme dans la maladie de Paget, soit par des atteintes hépatiques chaque fois que le processus pathologique s'accompagne d'une obstruction des voies biliaires, soit dans diverses affections non néoplasiques (hyperparathyroïdie, atteintes rénales).

En ce qui concerne notre étude, plusieurs étiologies ont particulièrement attiré notre attention : ce sont les métastases osseuses ou le cancer primitif des os, les métastases hépatiques ou le cancer primitif du foie.

Cependant, nous avons remarqué que dans certains cancers nous avions une hyperphosphatasémie sans qu'aucune localisation osseuse ou hépatique ne soit décelable cliniquement ni radiologiquement.

Enfin, il nous a semblé utile dans les cas, soit d'hyperhydroxyprolinurie, soit d'hypercalcémie, d'établir une corrélation entre ces différents examens et l'hyperphosphatasémie alcaline (Cf. § hydroxyprolinurie).

METHODE DE DOSAGE

1°) Technique

- Dosage colorimétrique.

Le principe de la technique utilisée repose sur l'hydrolyse enzymatique du monophosphate de phénolphtaléïne et sur la mesure de la quantité de phénolphtaléïne libérée, lequel composé n'existe pas normalement dans le sang.

2°) Résultats normaux

Par cette technique, les valeurs de la phosphatasémie alcaline sont les suivantes :

- Phosphatasémie alcaline de 9 à 35 Unités Internationales.

3°) Variations physiologiques

Chez le sujet jeune ce taux est plus élevé, mais nous n'avons qu'un seul sujet jeune dans notre étude (observation n° 76).

Les variations sont faibles en fonction de l'alimentation, Un jeûne prolongé peut cependant entraîner une hypophosphatasémie alcaline et un régime riche en glucides une hyperphosphatasémie.
Dans notre étude, nous ne pouvons en aucun cas tenir compte de ces variations étant donné qu'il n'y a eu aucune variation importante dans l'alimentation des sujets étudiés, sauf peut-être dans certains cas de cancers évolués où le sujet n'était plus en état d'avoir une alimentation orale normale. De toute façon, la variation de la phosphatasémie alcaline n'aurait pu être qu'une diminution car, dans ces derniers cas considérés, les sujets avaient une alimentation restreinte.

RESULTATS DE NOTRE ETUDE

1°) Cancers à localisation génitale

Nous allons tenir compte des métastases osseuses et des métastases hépatiques pour l'interprétation de nos résultats. C'est pour cela que nous allons les répertoriées dans les mêmes tableaux que ceux des phosphatasémies alcalines moyennes.

De même que pour les autres examens, les calculs statistiques ne seront faits que lorsque nous aurons un nombre d'échantillons suffisamment élevé.

LOCALISATIONS	METASTASES OSSEUSES	METASTASES HEPATIQUES	PHOSPHATASES ALCALINES
SEIN	10	4	41.7 ± 17.9
VAGIN	1		31.8
OVAIRE			29.1
PROSTATE	3	2	34 ± 12.8
UTERUS			43.5

Le taux des phosphatases alcalines se trouve augmenté dans deux localisations : cancer du sein et cancer de l'utérus. Dans les autres localisations, nous ne trouvons pas de taux anormaux.

Cependant, plusieurs remarques sont nécessaires. Tout d'abord, nous avons éliminé de nos calculs toutes les phosphatasémies très élevées (observations n° 1 - 13 - 17 - 29 - 30 - 36 - 45) de manière à ne pas fausser le résultat de nos moyennes. Dans ces 7 cas, les phosphatasémies étaient supérieures à 100 et cette élévation correspondait à des cancers métastasés soit à l'os (observations n° 13 - 17 - 30), soit au foie (observations n°1 - 29 - 30). Malgré cela, nous avons quand même observé des hyperphosphatasémies moyennes dans deux localisations. Nous remarquons que pour la localisation cancéreuse au sein il existe de nombreux cas de métastases osseuses et de métastases hépatiques, contrairement à la localisation cancéreuse à l'utérus.

Enfin, si on regarde les autres résultats, on remarque que dans le cas du cancer de la prostate, la phosphatasémie moyenne est égale à la valeur supérieure de la valeur normale malgré un nombre important de métastases osseuses et hépatiques diagnostiquées dans cette localisation, cela est dû au fait que nous avons enlevé de notre calcul les valeurs supérieures à 100.

2°) Cancers à localisation digestive

LOCALISATIONS	METASTASES OSSEUSES	METASTASES HEPATIQUES	PHOSPHATASES ALCALINES
FOIE		2	38
PANCREAS		1	64
OESOPHAGE			31.7
ESTOMAC		2	26.9 $\pm$ 16.9
COLON	1	3	36 $\pm$ 20.6
RECTUM		2	51.5

De même, on a supprimé de ces calculs, certaines valeurs hautement élevées, celles supérieures à 140 (observations n° 61 - 65 - 76 - 96). Il s'agissait d'un cancer primitif du foie, d'un cancer du colon très évolué avec métastases multiples dont des métastases osseuses, et d'un cancer de l'estomac avec métastases hépatiques, enfin d'un cancer du pancréas.

Nous retrouvons des phosphatases alcalines moyennes élevées dans :

- les 3 cas de cancer du pancréas (il s'agissait probablement d'une extension du cancer avec compression hépatique),

- dans les cas de cancer du rectum qui sont des cancers ayant donné, dans deux cas, des métastases hépatiques.

3°) Cancers à localisation pulmonaire

La phosphatasémie alcaline moyenne est de 31.5 unités internationales, donc normale. Il a été observé dans cette localisation un cas de métastases osseuses mais pas de métastases hépatiques.

4°) Phosphatasémie alcaline moyenne globale

Elle a été calculée à partir de 89 échantillons car nous avons volontairement éliminé les résultats supérieurs à 100 unités internationales. Dans ces 11 cas, nous avons déjà analysé ceux qui correspondaient à des métastases osseuses ou à des métastases hépatiques (10 cas sur 11).

La phosphatasémie moyenne est donc de :

36.4 ± 19.4 unités internationales.

Nous obtenons donc une phosphatasémie alcaline globale moyenne normale, mais nous pensons qu'il est plus intéressant de voir les variations de cet examen dans différents cas.

INTERPRETATION DES RESULTATS

Il est tout d'abord nécessaire de considérer les taux de phosphatasémie alcaline trouvés en fonction des métastases hépatiques et osseuses diagnostiquées, car nous savons que, dans ces deux cas, il existe presque toujours une hyperphosphatasémie.

1°) Cas des métastases osseuses

Nous avons diagnostiqué cliniquement 17 cas de métastases osseuses dans les localisations suivantes, et nous avons trouvé :

- Sur 6 cancers du vagin ..... : 1 cas de métastases osseuses
- Sur 17 cancers du sein ..... :10 cas de métastases osseuses
- Sur 9 cancers de la prostate : 3 cas de métastases osseuses
- Sur 2 cancers de la vessie.. : 1 cas de métastases osseuses
- Sur 8 cancers du colon ..... : 1 cas de métastases osseuses
- Sur 6 cancers du poumon .... : 1 cas de métastases osseuses

Sur 13 cas de métastases hépatiques diagnostiquées, nous avons noté 11 cas d'hyperphosphatasémie. A ces 13 cas, nous devons cependant ajouter les 2 cas de cancer du foie qui ont de même donné des phosphatasémies élevées.

Si nous comparons ces résultats avec ceux obtenus dans les cas de métastases osseuses, nous remarquons que :

- cette hyperphosphatasémie est très élevée comparativement à celle observée dans les cas de métastases osseuses,

- dans les seuls cas de phosphatasémie alcaline élevée et atteignant des taux relativement hauts dans les cas de métastases osseuses, il y avait bien souvent simultanément présence de métastases osseuses et de métastases hépatiques.

3°) Autres cas d'hyperphosphatasémie alcaline

Si l'on regarde notre tableau de résultats, nous voyons que dans certains cas nous obtenons une hyperphosphatasémie alcaline sans qu'un diagnostic de métastases osseuses ou de métastases hépatiques ne soit porté.

Dans ces 27 cas d'hyperphosphatasémie alcaline, on remarque que la majorité des cas sont : soit des cancers digestifs soit des cancers génitaux. On doit, de toute évidence, émettre plusieurs hypothèses pour interpréter ces résultats :

- Les cancers de la prostate et du sein métastasent très facilement à l'os et dans ces cas d'hyperphosphatasémie on pourrait discuter la négativité de la recherche de métastases osseuses sachant que ces dernières sont parfois très difficiles à mettre en évidence cliniquement.

- Les cancers digestifs métastasent très facilement au foie. De même dans ces cas nous pouvons mettre en doute l'absence de mise en évidence de métastases hépatiques.

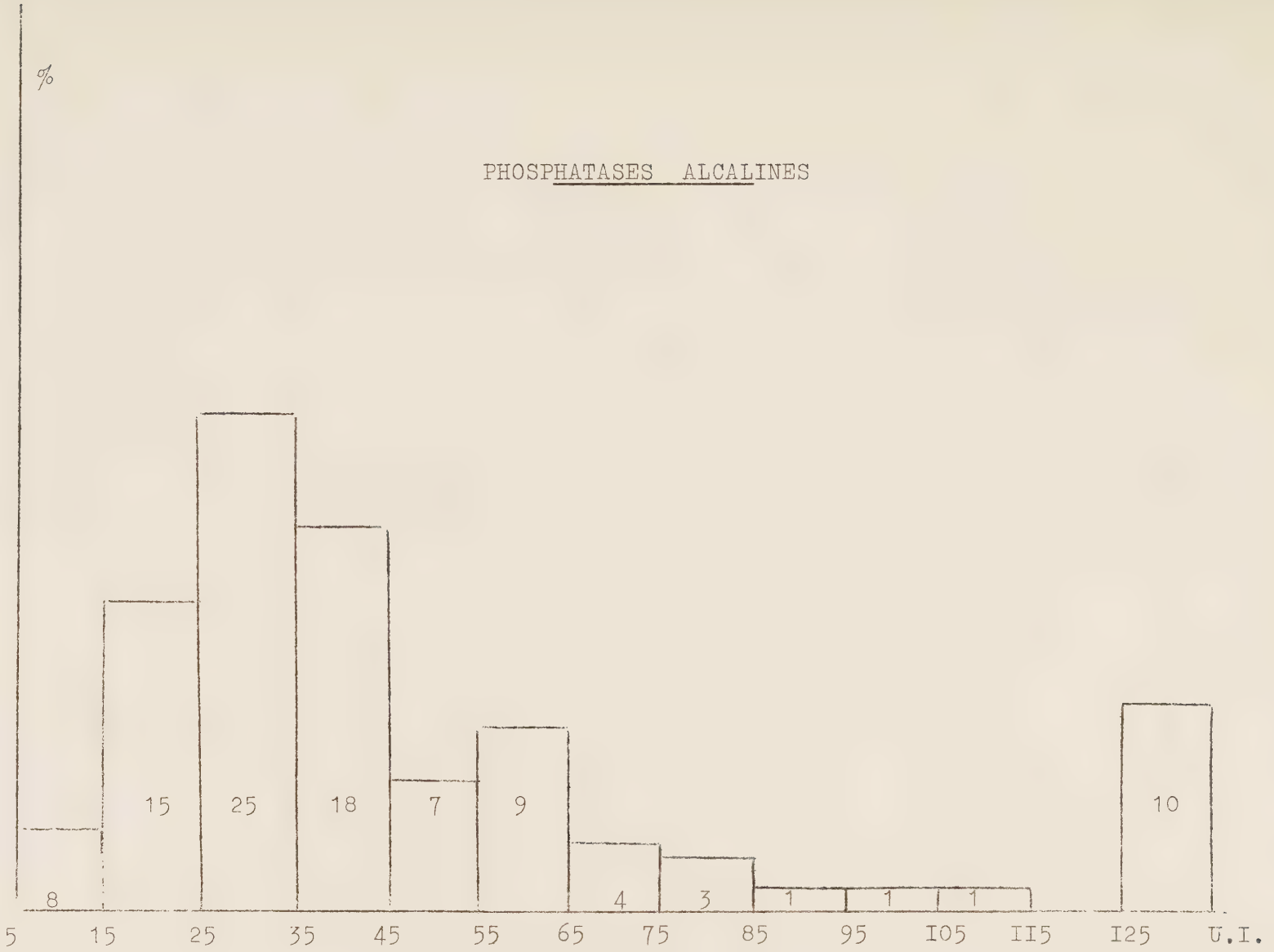
Enfin, dans deux cas de cancers de la langue, nous avons obtenu une hyperphosphatasémie alcaline. Ces cancers ne sont pas des cancers métastasant très fréquemment ni à l'os ni au foie. Il semble donc que dans certains cas de cancers n'ayant pas métastasé l'on puisse trouver une hyperphosphatasémie.

Nous pouvons donc conclure de cette étude, que de toute évidence lorsqu'une augmentation du taux des phosphatases alcalines sanguines est observée,il faut tout d'abord rechercher une localisation osseuse ou hépatique d'un cancer, mais que cette augmentation peut exister en dehors de toute localisation secondaire du cancer à l'os ou au foie.

INTERPRETATION DE L'HISTOGRAMME

De même que pour tous les examens biologiques déjà étudiés, il nous semble beaucoup plus simple d'exprimer les résultats en pourcentage et cela à l'aide de l'histogramme.

Nous voyons sur le graphique que seulement 48 % des résultats obtenus sont normaux. 41 % sont compris entre 35 et 85 unités internationales. Enfin, 13 % des résultats sont supérieurs à 85 unités internationales, c'est-à-dire très élevés.


%
PHOSPHATASES ALCALINES
8
15
25
18
7
9
4
3
1
1
1
10
5
15
25
35
45
55
65
75
85
95
I05
II5
I25
U.I.

L'ELECTROPHORESE DES PROTEINES

Des modifications pathologiques du taux des protéines plasmatiques peuvent être observées dans de nombreuses maladies de nature fort diverse : inflammation, destruction irréversible d'un organe, trouble endocrinien, tumeur maligne (WUHRMANN, LEINWAND).

Nous avons uniquement étudié dans notre étude les variations de certaines globulines (alpha$_2$, gamma-globulines).

Les globulines sont séparées par la méthode électrophorétique en un grand nombre de sous-fractions dont les tâches sont totalement différentes. Les alpha et bêta-globulines qui transportent les 75 % environ des lipides plasmatiques, et les gamma-globulines porteuses des anticorps.

L'augmentation des alpha et des bêta-globulines se voit surtout dans toutes les maladies où la lipémie est augmentée. L'augmentation des gamma-globulines se voit dans toutes les maladies infectieuses et les états qui déclenchent un processus d'immunisation. C'est pourquoi on constate une élévation stéréotypée des globulines dans pratiquement toutes les maladies.

METHODE DE DOSAGE

1°) Technique

Migration électrophorétique des protéines plasmatiques et coloration au rouge Ponceau de la préparation.

2°) Résultats normaux

Par cette technique, on trouve les valeurs normales suivantes :

- alpha$_2$-globulines : 6 à 9 %
- gamma-globulines : 11 à 18 %

3°) Variations physiologiques

Il existe une augmentation physiologique de ces taux dans la grossesse et les stress.

RESULTATS DE NOTRE ETUDE

1°) Cancers à localisation génitale

Nous avons calculé une moyenne dans toutes les localisations génitales étudiées.

LOCALISATIONS	ALPHA$_2$-GLOBULINES	GAMMA-GLOBULINES
SEIN	13.3 $\pm$ 3.5	17.8 $\pm$ 8.2
VAGIN	14.9	19.7
OVAIRE	11.3	19
UTERUS	13	21.2
PROSTATE	13 $\pm$ 2	21.8 $\pm$ 10.2

Nous remarquons, en consultant ce tableau, que nous obtenons dans toutes les localisations une importante augmentation des alpha$_2$-globulines. Par contre, en ce qui concerne les gamma-globulines, on note que dans le cas des cancers du sein le taux est normal. Dans les autres localisations génitales, une augmentation du taux a pu être observé .

2°) Cancers à localisation digestive

Nous avons pu effectué une moyenne à partir des résultats obtenus dans les localisations suivantes : oesophage, estomac, colon, rectum.

LOCALISATIONS	ALPHA$_2$-GLOBULINES	GAMMA-GLOBULINES
OESOPHAGE	13.6	18
ESTOMAC	12.9 $\pm$ 3	17.8 $\pm$ 3.6
COLON	13.4 $\pm$ 4.7	19 $\pm$ 4.3
RECTUM	14.3	21

De même que précédemment, nous observons une élévation constante des alpha$_2$-globulines. En ce qui concerne les gamma-globulines, par contre, on note une élévation de ces dernières uniquement dans deux cas : cancer du colon et cancer du rectum.

3°) Localisation pulmonaire

La moyenne obtenue dans cette localisation est de 14.1 pour les alpha$_2$-globulines et de 21.3 pour les gamma-globulines. Dans les deux cas on note une élévation anormale des globulines étudiées.

4°) Valeur moyenne globale

Nous avons effectué la moyenne sur les 100 échantillons étudiés. Voici les résultats obtenus :

- alpha$_2$-globulines : 13.2 ± 3.5 %
- gamma-globulines : 19.8 ± 6 %

En conclusion, on note dans le cas d'une atteinte cancéreuse une augmentation importante et constante, dans toutes les localisations étudiées, des alpha$_2$-globulines, mais par contre l'augmentation des gamma-globulines est beaucoup moins constante et moins importante comparativement aux alpha$_2$-globulines.

DISCUSSION DES RESULTATS

Si l'on reprend les différents travaux déjà cités au chapitre "Choix des Examens Biologiques", on remarque que les perturbations des globulines les plus fréquemment étudiées sont celles des gamma-globulines. Tous ces auteurs ont constamment trouvé une augmentation du taux de ces gamma-globulines. Les études récentes portent surtout sur l'immunoélectrophorèse, méthode qui permet

de rechercher la fraction des immunoglobulines perturbées ou bien de mettre en évidence une fraction anormale de ces immunoglobulines. En effet, il est nécessaire, à partir d'une augmentation des gamma-globulines qui est très pathologique, de rechercher la fraction touchée des globulines. Cet examen, cependant, est encore actuellement un examen spécialisé et c'est pour cela que nous avons uniquement étudié l'augmentation globale des gamma-globulines à l'aide de l'électrophorèse, puisque notre étude est basée sur des examens facilement réalisables en médecine praticienne. Si le médecin observe une augmentation de ces globulines, il pourra toujours, dans un deuxième temps, rechercher à l'aide de l'immuno-électrophorèse l'anomalie qui existe et qui donne ce taux anormal.

Il est évident qu'une augmentation isolée des gamma-globulines ne peut à elle seule déterminer la voie vers laquelle la recherche du médecin doit s'orienter, mais cependant elle peut quand-même alarmer suffisamment le médecin pour que ce dernier poursuive ses investigations biologiques, cliniques ou radiologiques.

Après examen des résultats obtenus dans notre étude, nous nous sommes intéressés à l'augmentation des $alpha_2$-globulines, augmentation constante et importante. Certains auteurs avaient en effet découvert une augmentation portant sur les $alpha_2$-globulines (PAWLAK, SHURINA, BALASZ), mais depuis la découverte des phénomènes immunologiques, ces recherches ne se sont pas multipliées. Cependant, d'après les résultats de notre étude, il nous semble que cette recherche présente un intérêt pour aider le clinicien dans son diagnostic de cancer.

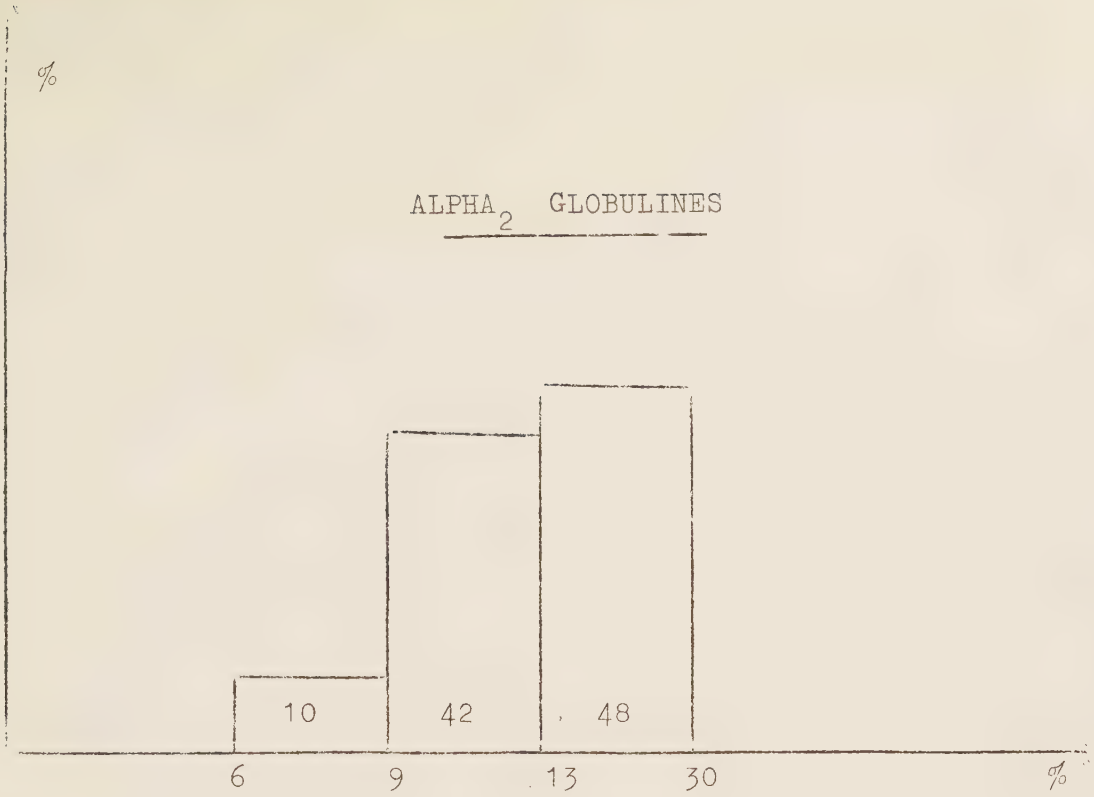
Le haut pourcentage de résultats anormaux nous permet de penser que cette perturbation existe très fréquemment dans l'état cancéreux.

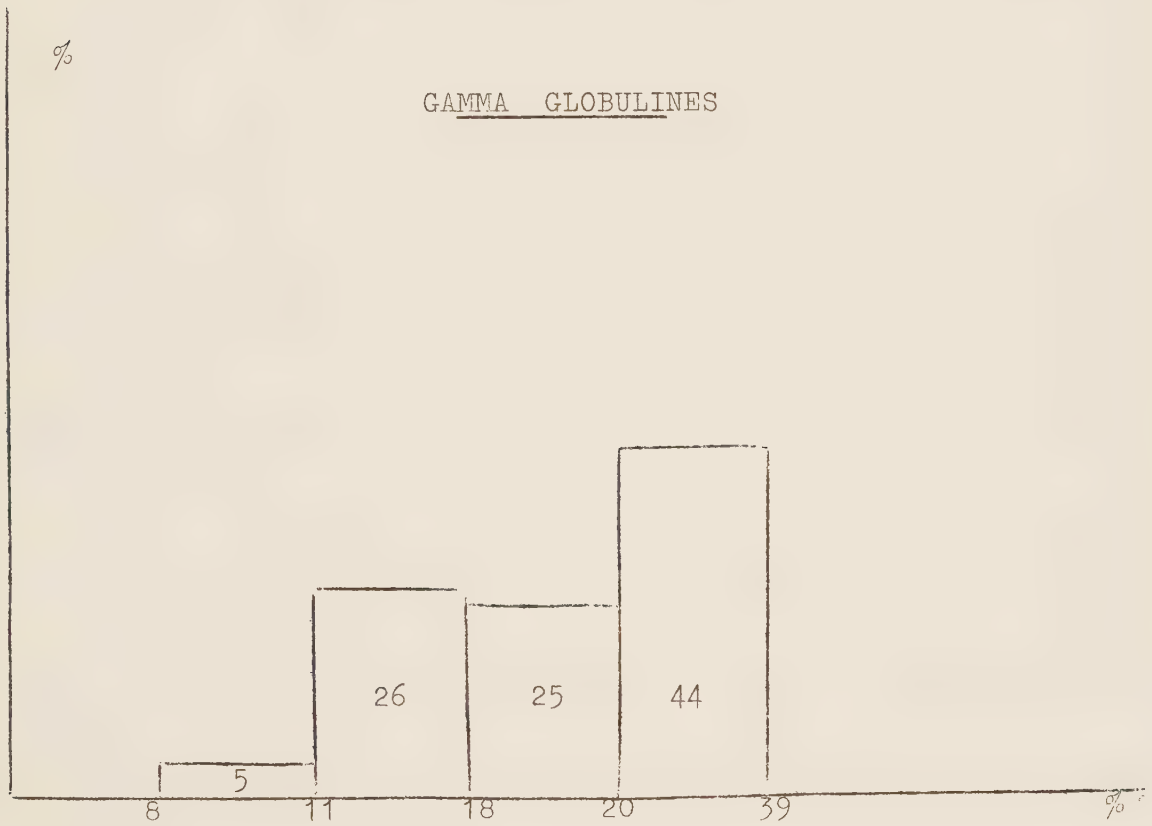
INTERPRETATION DES HISTOGRAMMES

A partir des deux graphiques, on note les pourcentages suivants :

- Les $alpha_2$-globulines donnent une proportion très importante de valeurs anormales puisque 42 % sont comprises entre 9 et 13, et 48 % sont comprises entre 13 et 20 (et même souvent supérieures à 20). Ces résultats nous permettent de penser que, dans le cas d'une atteinte cancéreuse, on obtient une augmentation fréquente de ces taux et que cette augmentation est très souvent très importante.

- Les gamma-globulines, par contre, sont moins fréquemment élevées puisque 31 % des valeurs sont normales ; les autres valeurs se trouvent, pour 25 % des cas, comprises entre 18 et 20, et 44 % sont supérieures à 20.


%
ALPHA2 GLOBULINES
10
42
48
6
9
13
30
%


%
GAMMA GLOBULINES
5
26
25
44
8
11
18
20
39
%

L'HYDROXYPROLINURIE

Le métabolisme de l'hydroxyprolinurie est étroitement lié à l'activité de la substance intercellulaire du conjonctif et de l'os en particulier. (80 % de l'hydroxyproline libérée provient du collagène osseux).

Dans les ostéopathies, le taux d'hydroxyprolinurie reflète l'intensité et l'étendue des phénomènes d'hyperactivité ou de destruction osseuse : son élévation est constatée surtout dans la maladie de Paget, l'hyperparathyroïdie, et les métastases osseuses des cancers.

Dans les urines, cet acide aminé est éliminé, soit sous forme libre, soit sous forme conjuguée.

Pour notre étude, nous avons pratiqué, chez un certain nombre de sujets cancéreux, un dosage de l'hydroxyprolinurie totale et de l'hydroxyprolinurie libre.

METHODE DE DOSAGE

1°) Technique

- Technique de LAROUSSE
- Dosage colorimétrique
- Tout d'abord, on effectue une hydrolyse afin de libérer de l'hydroxyproline urinaire à partir des formes liées contenues dans l'urine, puis on pratique une oxydation en présence de sulfite et de chloramine.

2°) Résultats normaux

Par cette méthode, les résultats normaux donnés par le laboratoire d'analyses sont :

- Hydroxyprolinurie Totale : 15.00 à 35.00 mg/24 h.
- Hydroxyprolinurie Libre : 0.50 à 2.50 mg/24 h.

3°) Variations physiologiques de ces résultats

De nombreux auteurs, comme COTTIN S. et collaborateurs ont démontré qu'il n'existait pas de différence statistiquement significative de l'hydroxyprolinurie, chez des sujets normaux, en fonction :

- de l'âge, si on élimine l'enfance et l'adolescence (mais ceci n'est pas admis par COURVOISIER B. qui pense qu'une diminution de l'hydroxyprolinurie existe chez les sujets âgés).

- du sexe

- du régime alimentaire, à condition que tous les sujets étudiés soient soumis à un régime standard hospitalier.

RESULTATS DE NOTRE ETUDE

1°) Cancers à localisation génitale

Pour l'étude des taux d'hydroxyprolinurie, nous devons tenir compte des métastases osseuses diagnostiquées. C'est pour cela que nous les répertorions dans les différents tableaux qui vont suivre.

De même que pour les autres examens étudiés, nous ne ferons les calculs statistiques que dans les localisations où le nombre d'échantillons sera suffisamment élevé.

Etant donné que la recherche de l'hydroxyprolinurie n'a pas pu être faite dans toutes les localisations, nous n'avons effectué la moyenne que sur les taux trouvés dans les localisations génitales suivantes : sein, ovaire, prostate et utérus.

LOCALISATIONS	METASTASES OSSEUSES	HYDROXYPROLINURIE	
		TOTALE	LIBRE
SEIN	10	23.2 ± 9.7	2.8 ± 1.5
OVAIRE		19.3	2.3
UTERUS		22.1	1.9
PROSTATE	3	21.4 ± 9.2	3.4 ± 1.7

Dans aucune localisation nous ne notons d'augmentation de l'hydroxyprolinurie moyenne, y compris les localisations qui avaient données un grand nombre de métastases osseuses.

2°) Cancers à localisation digestive

LOCALISATIONS	METASTASES OSSEUSES	HYDROXYPROLINURIE	
		TOTALE	LIBRE
ESTOMAC		29. ± 17.4	3 ± 1.9
RECTUM		14.7	0.8
COLON	1	24.6 ± 11.3	2.4 ± 2.4

De même que précédemment, nous n'observons pas de moyennes anormales.

3°) Cancers à localisation pulmonaire

Les moyennes obtenues à partir des résultats observés dans les différents cancers du poumon sont normales :

- Hydroxyprolinurie Totale : 14 mg/ 24 h.
- Hydroxyprolinurie Libre : 0.8 mg/24 h.

4°) Autres localisations

Dans les autres localisations, nous n'avons pas pu faire de calculs étant donné que bien souvent les dosages n'ont pu être pratiqués.

Cependant, il est à remarquer que, dans un cas de cancer du foie, nous avons obtenu une hyperhydroxyprolinurie mais, étant donné que deux cancers du foie ont été observés, nous n'avons pas pu calculer la moyenne dans cette localisation.

5°) L'hydroxyprolinurie moyenne globale

On trouve une hydroxyprolinurie moyenne globale qui est normale, aussi bien pour l'hydroxyprolinurie libre que pour l'hydroxyprolinurie totale :

- Hydroxyprolinurie Libre : 2.4 ± 1.9 mg/24 h.
- Hydroxyprolinurie Totale : 21.3 ± 11.8 mg/24 h.

DISCUSSION

Les résultats de notre étude sont normaux. Il semble donc que les cancers étudiés n'aient pas donné lieu à des métastases osseuses non visibles radiologiquement. Cela confirme donc nos résultats et nous pouvons penser que seulement un très faible nombre de cas pouvait avoir métastasé à l'os sans que nous en ayons fait le diagnostic cliniquement.

D'autre part, en examinant nos résultats, il nous est très difficile de conclure que les cancers ayant métastasé à l'os donnent, dans la majorité des cas, une hyperhydroxyprolinurie. Nous voyons que dans 8 observations il existe une hyperhydroxyprolinurie. Ce sont les cas de :

- cancer du sein avec métastases radiologiquement visibles (42 et 41 mg)
- cancer de l'utérus sans diagnostic de métastases osseuses (40 mg)
- cancer du foie sans diagnostic de métastases osseuses (45 mg)
- cancer du colon sans diagnostic de métastases osseuses (50 mg)

- 3 cancers de l'estomac sans diagnostic de métastases osseuses (36 mg - 45 mg - 69 mg).

Ces résultats, assez peu interprétables, semblent retrouvés par certains auteurs comme GRUSON et collaborateurs qui avaient remarqué que dans des cancers osseux peu étendus, l'hydroxyprolinurie reste normale alors qu'elle est augmentée dans les cancers osseux d'étendue moyenne et augmentée 8 fois sur 9 dans les cancers osseux étendus. Ceci avait été d'ailleurs décrit, auparavant, par PLATT et collaborateurs qui, de plus, avaient observé que, dans certains cas d'augmentation de l'hydroxyprolinurie, on n'arrivait pas toujours à mettre en évidence des métastases osseuses à la radiographie, mais que l'on faisait le diagnostic à la biopsie.

Par ailleurs, l'étude d'HOSLEY, de COURVOISIER et de GRUSON nous permet de penser que l'étude systématique du squelette doit être faite à la recherche de métastases osseuses chez les sujets où l'on trouve une augmentation simultanée des phosphatases alcalines, de la calcémie et de l'hydroxyprolinurie, à condition que l'augmentation des phosphatases alcalines ne corresponde pas à une atteinte cancéreuse hépatique.

Nous allons donc, maintenant, essayer de voir s'il existe une corrélation entre ces trois examens : calcémie, phosphatasémie alcaline et hydroxyprolinurie, dans le cas de métastases osseuses diagnostiquées cliniquement dans notre étude.

Dans deux cancers du sein, nous notons une hyperhydroxyprolinurie. ces deux cancers avaient, de plus, les caractéristiques suivantes :

- des métastases osseuses ont été diagnostiquées dans les deux cas,

- dans un cas, il y a eu une hyperphosphatasémie associée,

- et dans les deux cas, on a trouvé une hypercalcémie associée.

Ce sont malheureusement les deux seuls cas qui montrent l'association d'une augmentation des autres examens, calcémie et phosphatasémie, avec une hyperhydroxyprolinurie. Dans les autres cas, nous ne trouvons pas de corrélation entre ces trois examens puisque l'on a vu que, dans les cas (autres que les cancers du sein cités plus haut) d'hypercalcémie observée, nous n'avions pas pu faire la recherche de l'hydroxyprolinurie et que, dans les cas d'hyperphosphatasémie, on n'observait que dans deux cas seulement une hyperhydroxyprolinurie (un cancer du foie et un cancer de l'estomac).

Si l'on se réfère aux travaux d'HOSLEY, de COURVOISIER et de GRUSON, l'existence de métastases osseuses pouvait être envisagée dans les cas où l'on obtenait une augmentation simultanée d'au moins deux des trois examens que nous venons d'étudier. Dans les autres cas d'augmentation isolée d'un de ces trois examens, nous pouvons penser que cette perturbation était uniquement due à la présence de la tumeur.

INTERPRETATION DE L'HISTOGRAMME

A partir du graphique, nous trouvons seulement un très faible pourcentage d'hyperhydroxyprolinurie (cas étudiés précédemment). En effet, seulement 13 % des hydroxyprolinuries sont supérieures à 35 mg/24 h. ou égales à 35 mg/24 h.

Le plus fort pourcentage correspond à des hydroxyprolinuries comprises entre 15 et 25 mg/24 h.

%
HYDROXYPROLINURIE TOTALE
3.3
23.3
43.3
I6.6
5
4.9
3.3
0
5
15
25
35
45
55
65
75
mg/24h

L'URICEMIE

Le taux d'uricémie résulte d'un équilibre entre les entrées d'acide urique dans le pool de l'acide urique et les sorties d'acide urique du pool.

Les entrées d'acide urique proviennent du catabolisme des acides nucléiques cellulaires, de la purino-synthèse. Les sorties dépendent de l'élimination urinaire et de l'uricolyse.

L'hyperuricémie secondaire à des atteintes malignes résulte de la dégradation des nucléoprotéïnes cellulaires et nucléaires.

METHODE D'EXAMEN

1°) Technique de dosage

- Dosage colorimétrique

- L'acide urique en milieu alcalin réduit l'acide phosphotungstique en oxyde de tungsène de couleur bleue. Dans des conditions bien déterminées, l'intensité de la coloration obtenue est proportionnelle à la teneur en acide urique. Elle obéit à la loi de Lambert-Beer et permet un dosage colorimétrique.

2°) Résultats normaux

Par cette technique, le Laboratoire d'Analyses donne les taux normaux suivants :

- 20 à 45 mg/l.

3e) Variations physiologiques

RYCKEWAERT A., en 1968, a donné les taux normaux de l'uricémie et leurs variations en fonction du sexe.

"L'uricémie moyenne des sujets du sexe masculin est d'environ 50 mg/l et son écart-type est approximativement de 10.

- 20 % des sujets ont une uricémie située entre 60 et 70 mg/l.
- 3 % seulement ont une uricémie supérieure à 70mg/l.

D'autre part, les goutteux ont presque tous une uricémie supérieure à 70 mg/l. La statistique et l'observation clinique s'accordent par conséquent pour situer à 70 mg/l la limite supérieure de l'uricémie normale chez l'homme.

L'uricémie moyenne de la femme est d'environ 40 mg/l et son écart-type est approximativement de 10. 3 % seulement des femmes ont une uricémie supérieure à 60 mg/l. On peut adapter ce taux pour la limite supérieure de la normale chez la femme bien qu'elle ne fasse la goutte que pour des taux d'uricémie identiques à ceux qui l'engendrent chez l'homme, c'est-à-dire presque toujours supérieurs à 70 mg/l.

ETUDE DES RESULTATS

Le dosage de l'uricémie a pu être fait dans environ 90 % des cas. De même que pour les autres examens, l'étude statistique n'a été faite que dans les localisations où le nombre d'échantillons recueillis était assez important.

1°) Cancers à localisation génitale

LOCALISATIONS	URICEMIE MOYENNE
SEIN	53.9 ± 7.9
UTERUS	67.5
VAGIN	54.7
OVAIRE	52
PROSTATE	65.6 ± 11.3

Dans deux localisations, nous obtenons des uricémies moyennes supérieures à la valeur normale (prostate - utérus).

Si nous tenons compte des valeurs normales et de leurs variations données par RYCKEWAERT A., nous pouvons conclure que dans le cas du cancer de l'utérus, nous obtenons une uricémie moyenne très élevée et très supérieure à la limite supérieure normale alors que dans le cas du cancer de la prostate, l'uricémie moyenne est élevée mais, étant donné le sexe des sujets atteints, cette valeur semble rester dans les limites des valeurs normales.

2°) Cancers à localisation digestive

LOCALISATIONS	URICEMIE MOYENNE
OESOPHAGE	43.3
ESTOMAC	53.7 $\pm$ 16.1
COLON	47.1 $\pm$ 15.9
RECTUM	54.9

Sur ces 4 localisations, nous obtenons des uricémies moyennes qui restent dans les limites des valeurs normales.

3°) Cancer à localisation pulmonaire

Dans le cancer du poumon, nous obtenons une uricémie moyenne normale puisqu'elle est de 43.5 mg/l.

4°) Uricémie moyenne globale

Cette uricémie moyenne globale est normale puisqu'elle a la valeur suivante :

- 53.1 $\pm$ 17.3 mg/l.

Nous notons malgré tout que dans certains cas nous avons observé des hyperuricémies. C'est pour cela que nous allons maintenant reprendre ces cas et les analyser.

DISCUSSION DES RESULTATS

Nous avons vu que certains auteurs notaient une hyperuricémie surtout dans les cas de cancer ayant métastasé à l'os. Nous allons essayer de déterminer la fréquence des hyperuricémies trouvées en fonction des métastases osseuses diagnostiquées (PREXON et TROXEL).

- Sur 10 cas de métastases osseuses dans le cancer du sein, on trouve 5 cas d'hyperuricémie. Les uricémies sont supérieures à 60 mg/l ce qui est très élevé pour le sexe féminin.

- De même, un cas de cancer du vagin avec métastases osseuses donne les mêmes résultats.

- Sur 3 cas de métastases osseuses dans le cancer de la prostate, on trouve 3 cas avec une hyperuricémie (uricémie supérieure à 60 mg/l ce qui n'est pas très élevé pour le sexe masculin).

- Sur 1 cas de cancer du colon avec métastases osseuses, on trouve une uricémie de 50 mg/l. Cette valeur est légèrement pathologique car le sujet atteint est très jeune.

Nous voyons donc que les hyperuricémies sont fréquentes lorsque les cancers ont métastasé à l'os. En effet, sur 15 cas de cancer métastasé à l'os, nous obtenons 10 cas d'hyperuricémie. Cependant, nous devons quand même noter que dans certains cas d'hyperuricémie très pathologique nous n'avions pas à faire à des sujets porteurs de cancer avec métastases osseuses. Ces uricémies supérieures à 80 mg/l sont au nombre de 7. Elles se trouvent dans les localisations suivantes : (ovaire - prostate - vessie - foie - oesophage - colon - rectum).

D'après cette diversité dans les localisations, il nous est impossible de définir si un des cancers étudiés est plus susceptible de donner une hyperuricémie.

La conclusion de cette étude peut donc être la suivante :

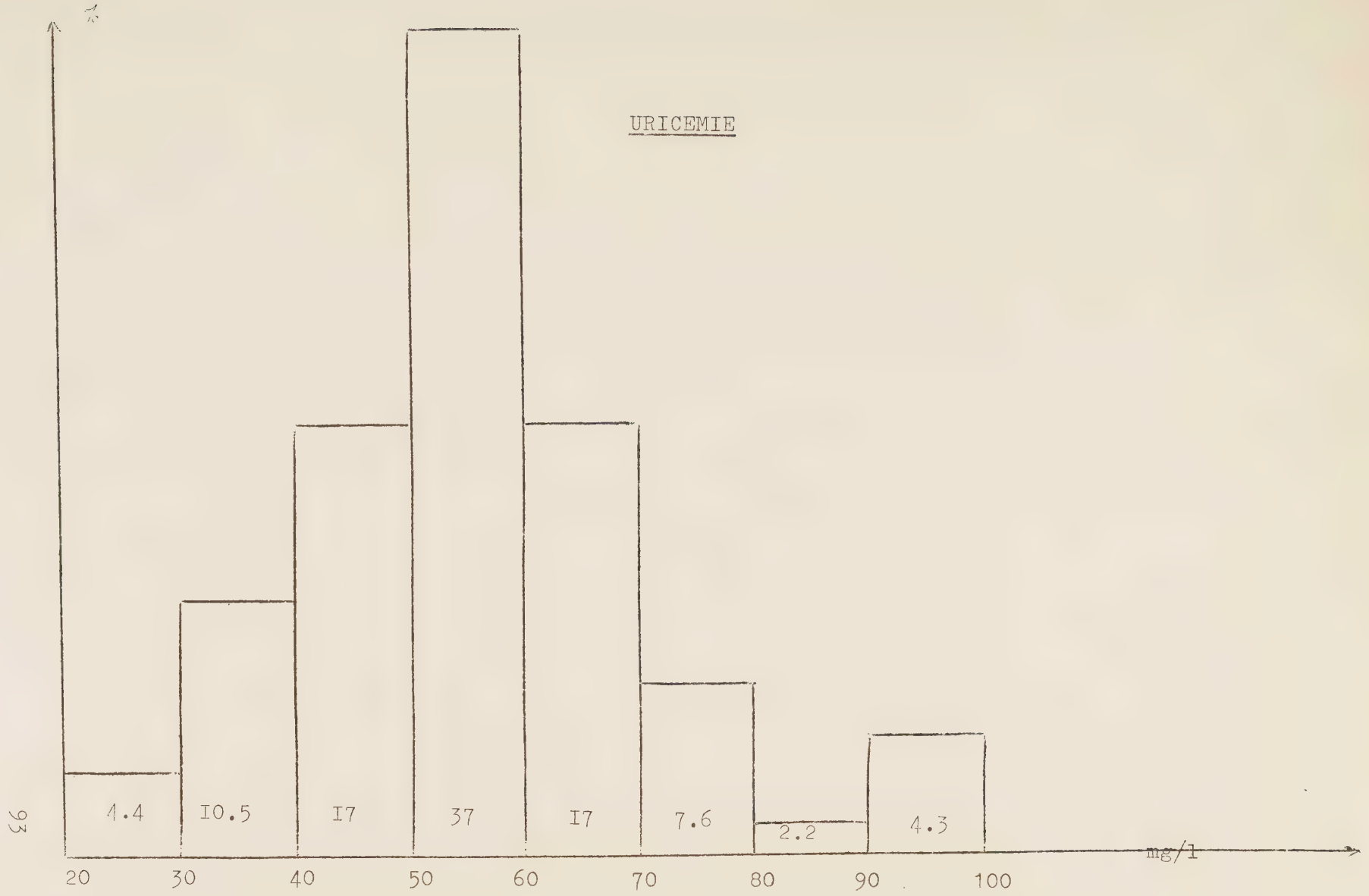
- Dans le cas de cancer avec métastases osseuses les cas d'hyperuricémie sont très fréquents comparativement aux cancers non métastasés à l'os.

- Dans le cas d'une atteinte cancéreuse en général, les cas d'hyperuricémie ne nous semble pas très fréquemment rencontrés.

- Enfin, une dernière remarque est à faire : dans tous les cas où nous avons noté une hyperuricémie on ne pouvait pas accuser certains médicaments de provoquer cette augmentation, et en particulier les antimitotiques, car très peu de ces malades étaient soumis à ce genre de traitement.

INTERPRETATION DE L'HISTOGRAMME

Le graphique nous montre que dans 21 % des cas étudiés nous avons une uricémie supérieure à 60 mg/l, dans 7 % des cas nous avons une uricémie supérieure à 70 mg/l et dans les 72 % restants nous avons des uricémies qui s'échelonnent entre 20 et 60 mg/l.


URICEMIE
4.4
10.5
17
37
17
7.6
2.2
4.3
93
20
30
40
50
60
70
80
90
100
mg/l

SEROBIOGRAMME ET BIOGRAMME

L'utilisation, sur un grand nombre de malades, et pendant quatre années, d'analyses séquentielles multiples a permis à des médecins américains, PRESTON et TROXEL, d'établir un profil biologique pathognomonique de nombreuses affections. Parmi la trentaine d'affections étudiées par ces médecins, nous n'en citerons que quelques unes telles que l'hépatite virale, la cirrhose décompensée, l'insuffisance rénale sévère, la sarcoïdose, la mononucléose infectieuse, l'infarctus du myocarde et surtout deux affections qui nous intéressent particulièrement, à savoir les métastases osseuses ostéoblastiques et les métastases osseuses secondaires à un cancer du sein.

Pour chaque malade étudié, les auteurs ont pratiqué 12 examens de laboratoire : calcémie, phosphorémie, cholestérol, glycémie, acide urique, albuminurie, phosphatases alcalines, transaminases, lacticodéshydrogénase, urée, protides totaux, bilirubinémie. Tous ces dosages, étant effectués à l'aide d'un technicon S.M.A. 12/60, permettent au médecin d'établir ou de préciser son diagnostic très rapidement.

PRESTON et TROXEL ont pu, à l'aide de leur étude, dégager ce qu'ils appellent des "Patterns d'anomalies" grâce à la représentation graphique des résultats enregistrés. Ces derniers sont représentés sous forme d'un sérobiogramme sur lequel la zone hachurée limite les valeurs normales pour chaque paramètre étudié.

Cette zone a été définie par la distribution normale d'une courbe de GAUSS. Les zones normales, qui ont été déterminées par PRESTON et TROXEL, ont été établies pour l'ensemble d'une population sans qu'il soit tenu compte de l'âge, du sexe ou de la race des sujets étudiés.

Si l'utilité diagnostique de ces bilans biochimiques systématiques semble, d'après les résultats obtenus par ces auteurs, difficilement discutable, le nombre des orientations rendues possibles pour chaque anomalie est considérable. C'est donc ainsi que l'on découvre l'utilité d'un bilan biochimique complet regroupant sur une même fiche de résultats la plupart des éléments nécessaires au médecin pour l'établissement de son diagnostic.

PRESTON et TROXEL ont ainsi pu constater, lors de leur étude, qu'il existe bien, pour des maladies plus ou moins courantes, des "portraits" tout à fait caractéristiques pouvant, au besoin, être complétés par d'autres examens complémentaires.

Ainsi, ces deux auteurs ont établi, pour les métastases osseuses ostéoblastiques et pour les métastases osseuses secondaires à un cancer du sein, un "Pattern" caractéristique qui montre dans le premier cas : une hypocalcémie, une hypoalbuminémie, une hyperphosphatasémie alcaline, une augmentation des transaminases glutamino-oxalacétiques et, dans le second cas : une hypercalcémie, une hyperuricémie, une hypoprotidémie, une hypoalbuminémie, une hyperphosphatasémie alcaline, une augmentation des transaminases glutamino-oxalacétiques et de la lactido-déshydrogénase. (Tous les autres tests étudiés étant restés normaux).

Au terme de cette étude, la qualité des renseignements fournis par ces bilans nous semble bien établie. De plus, l'expression pratique des résultats, la facilité de lecture de ces diagrammes pour le médecin et la rapidité d'obtention de ce "Pattern" nous semblent d'un grand intérêt en ce qui concerne l'étude des perturbations biochimiques provoquées par l'état cancéreux.

L'application de telles méthodes en France n'est pas encore rentrée dans la pratique courante, mais certains appareils comme le Technicon permettent d'obtenir déjà quelques dosages simultanés sur un échantillon de sang prélevé à un malade (Cf. figure n° 1).

L'équipe Lilloise de DEVULLER B. et TACQUET A. a pu ainsi mettre en évidence dernièrement, à partir de dix sept paramètres analysés automatiquement à l'aide d'un appareil S.M.A. 18/20, que des 200 malades hospitalisés et étudiés, 8 seulement avait un sérobiogramme normal, 60 % d'entre eux n'avaient d'anomalies que sur 3 à 8 paramètres et, parmi ces anomalies relevées, 52 % étaient significatives, c'est-à-dire qu'elles permettaient de confirmer sans aucune réserve un diagnostic déjà évoqué cliniquement, ou d'affirmer un diagnostic jusqu'alors inconnu.

Dans bien des cas, cette étude systématique a permis à ces médecins d'entreprendre rapidement des examens complémentaires en l'absence de tout contexte clinique évocateur.

L'ouverture apportée au clinicien, par l'examen biologique multiparamétrique systématique, nous a donc paru importante et nous l'avons appliqué à notre étude des examens biologiques chez les sujets cancéreux.

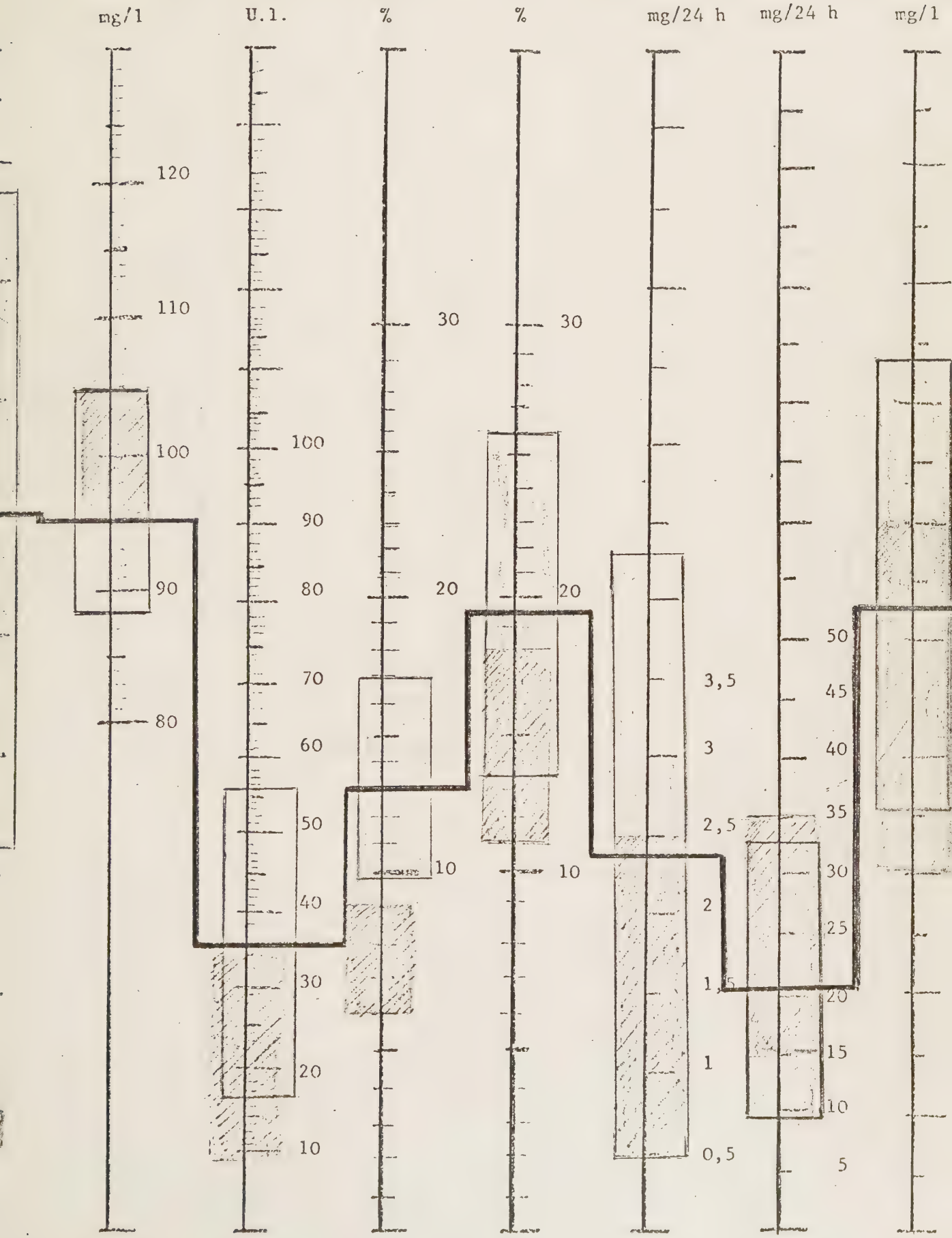
Nous avons donc, dans un premier temps, essayer de démontrer l'existence de la perturbation des six paramètres étudiés dans l'état cancéreux. Pour cela, nous avons rassemblé, sur un même graphique, ces six paramètres et nous avons tracé la courbe à partir des valeurs moyennes calculées sur les 100 cas de cancer étudiés. Dans un deuxième temps, il nous a semblé intéressant de rassembler sur un même graphique, les résultats obtenus dans les cancers ayant métastasé à l'os et ceux observés dans les cancers évolués c'est-à-dire ayant donné de nombreuses métastases. Enfin, pour chaque localisation cancéreuse comprenant un nombre assez important d'échantillons (sein, prostate, utérus, estomac, colon , rectum, poumon), nous avons, de même, tracé un graphique à partir des moyennes calculées.

Ces différents graphiques, contrairement aux sérobiogrammes établis par l'équipe Lilloise, comprennent aussi des examens qui sont effectués à partir d'échantillons urinaires : c'est pour cela que nous les avons nommés "BIOGRAMME" et non "SEROBIOGRAMME".

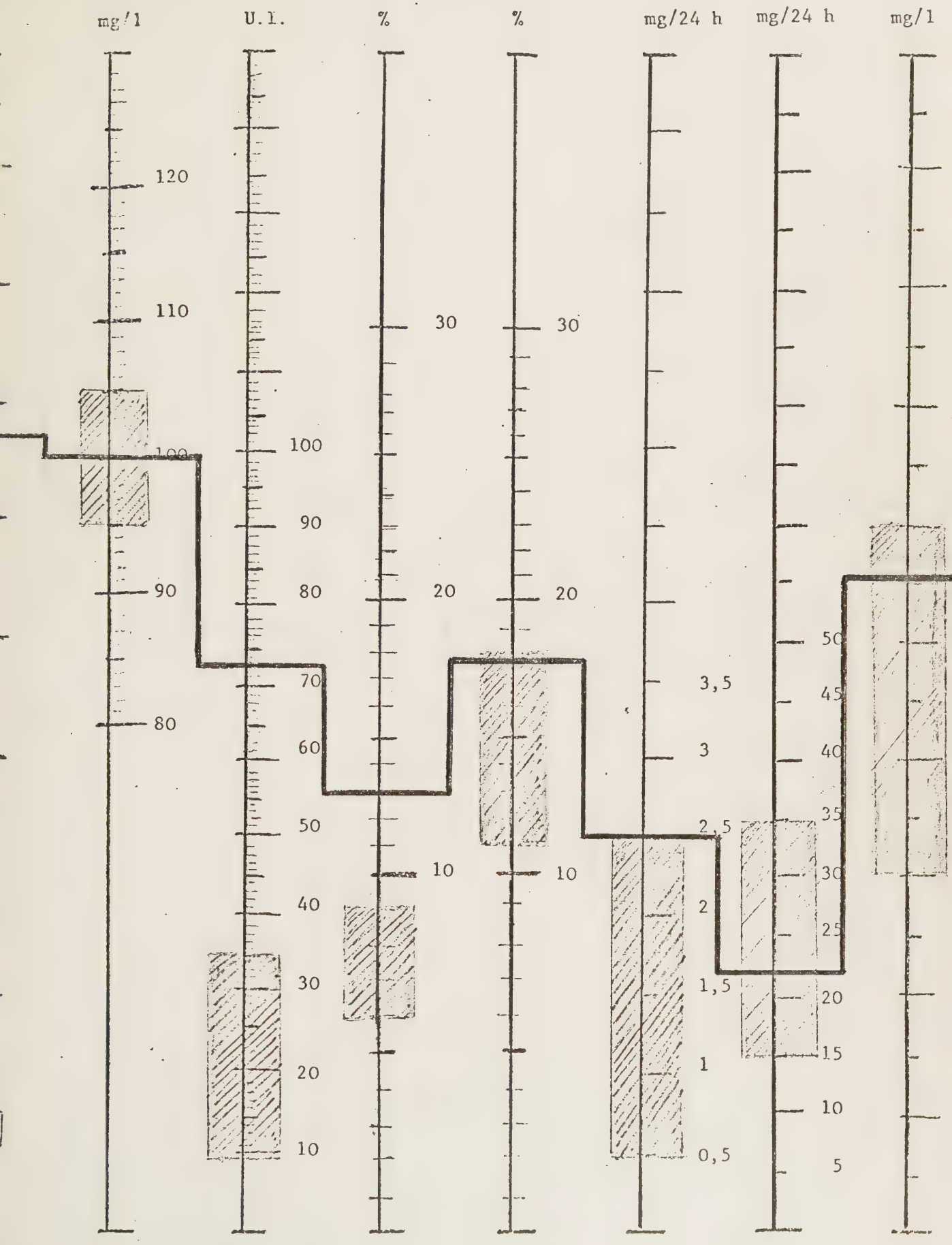
Sur ces biogrammes, une zone grisée limite les valeurs normales de chaque paramètre étudié.(Les valeurs normales nous sont données par le Laboratoire de Biologie du Centre Hospitalier de MEAUX). Nous pouvons ainsi faire apparaître les variations significatives de nos résultats lorsque la courbe tracée à partir de nos moyennes ne recoupe pas les courbes des valeurs normales.

Figure n° 1

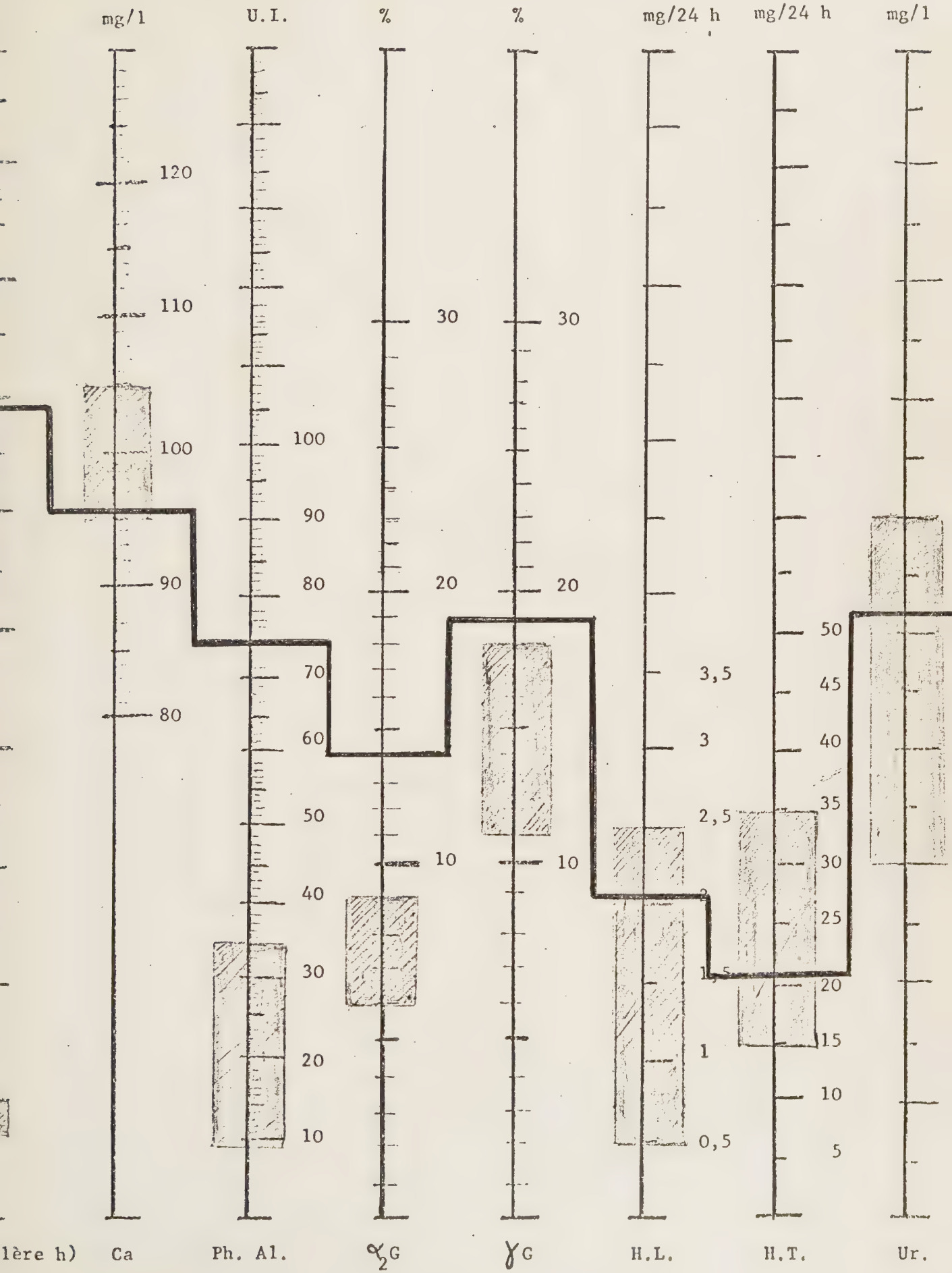
LE BIOGRAMME D'UN ETAT CANCEREUX



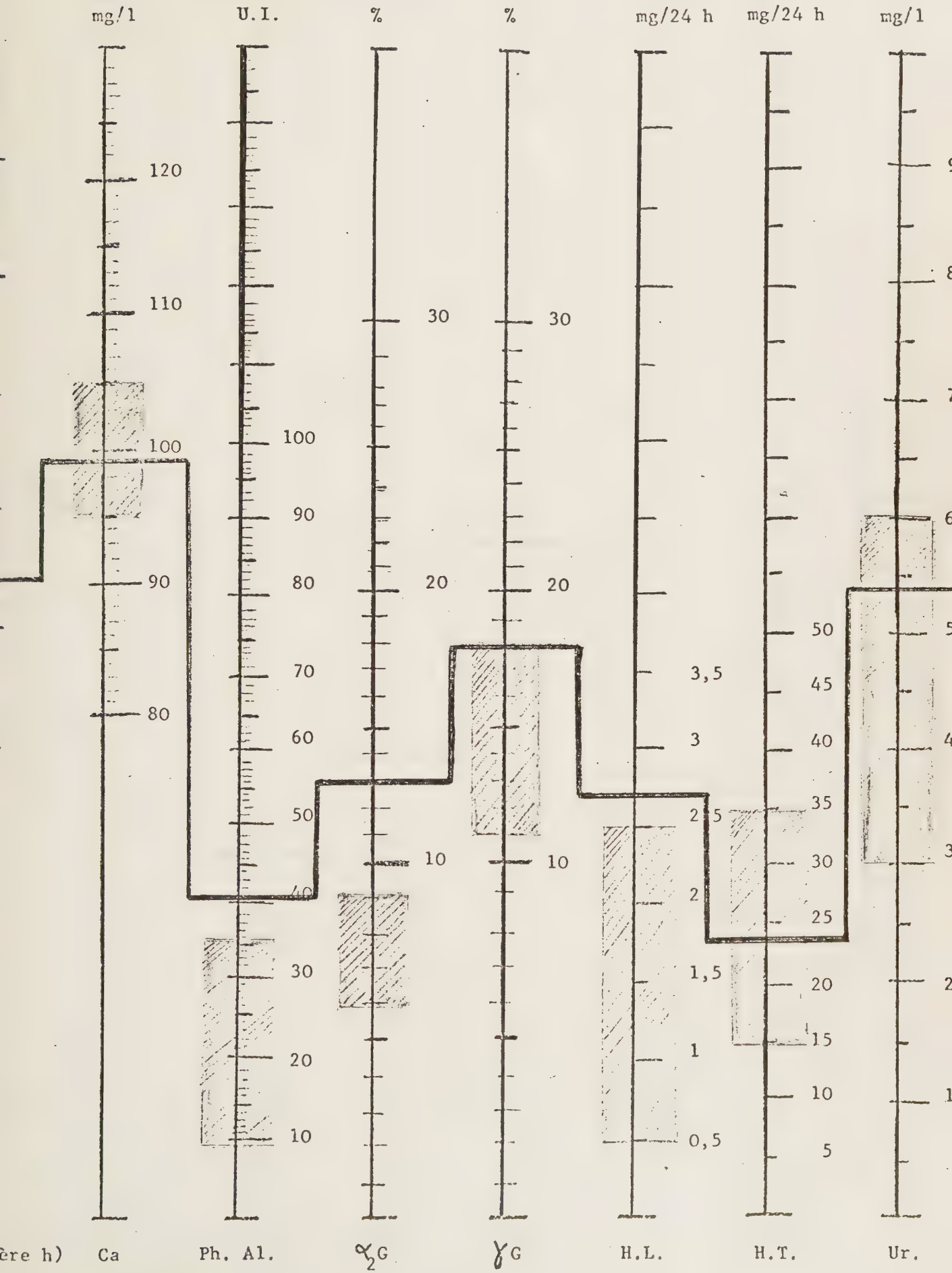
LE BIOGRAMME D'UN CANCER AVEC METASTASES OSSEUSES



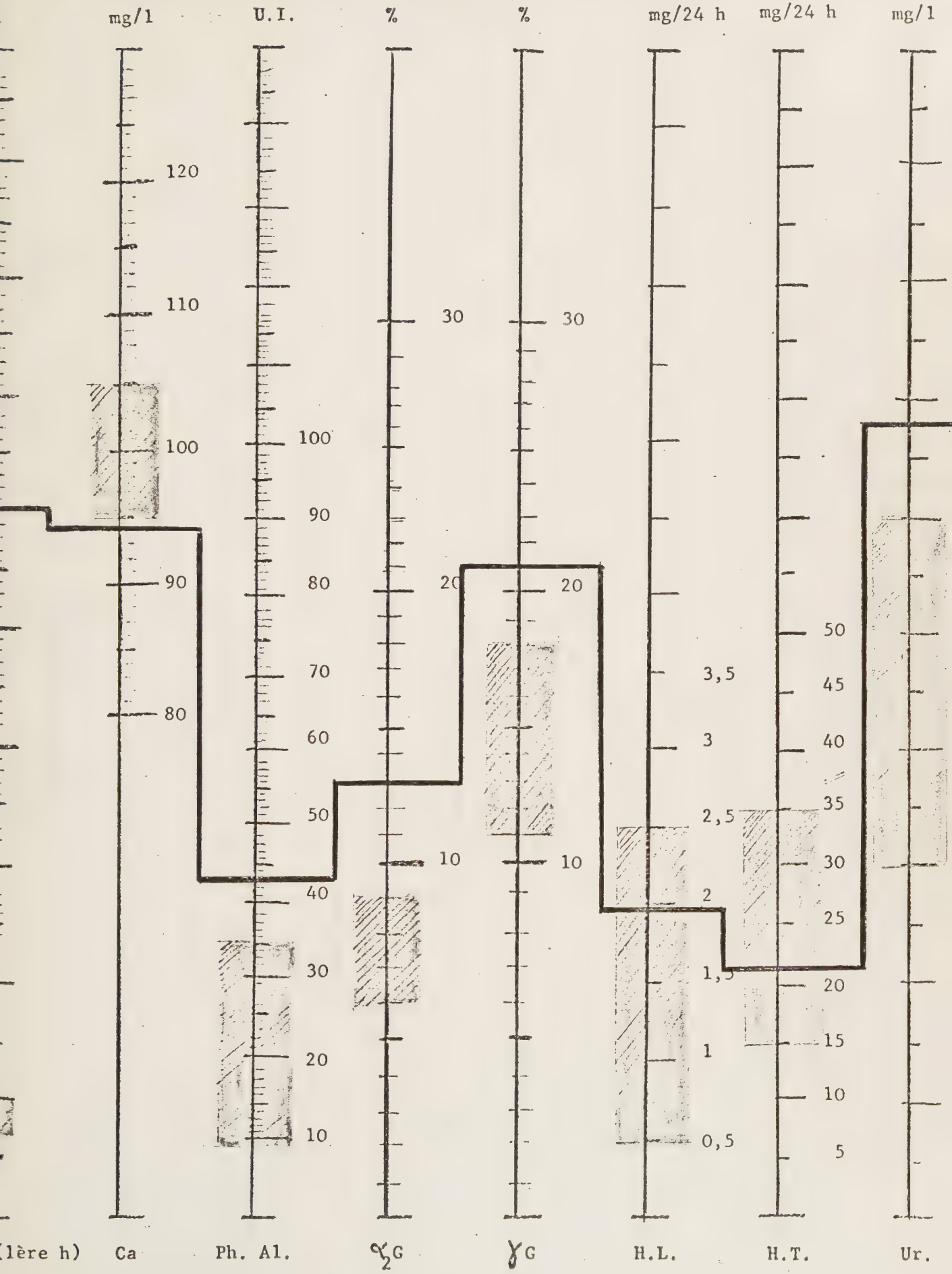
LE BIOGRAMME D'UN CANCER EVOLUE



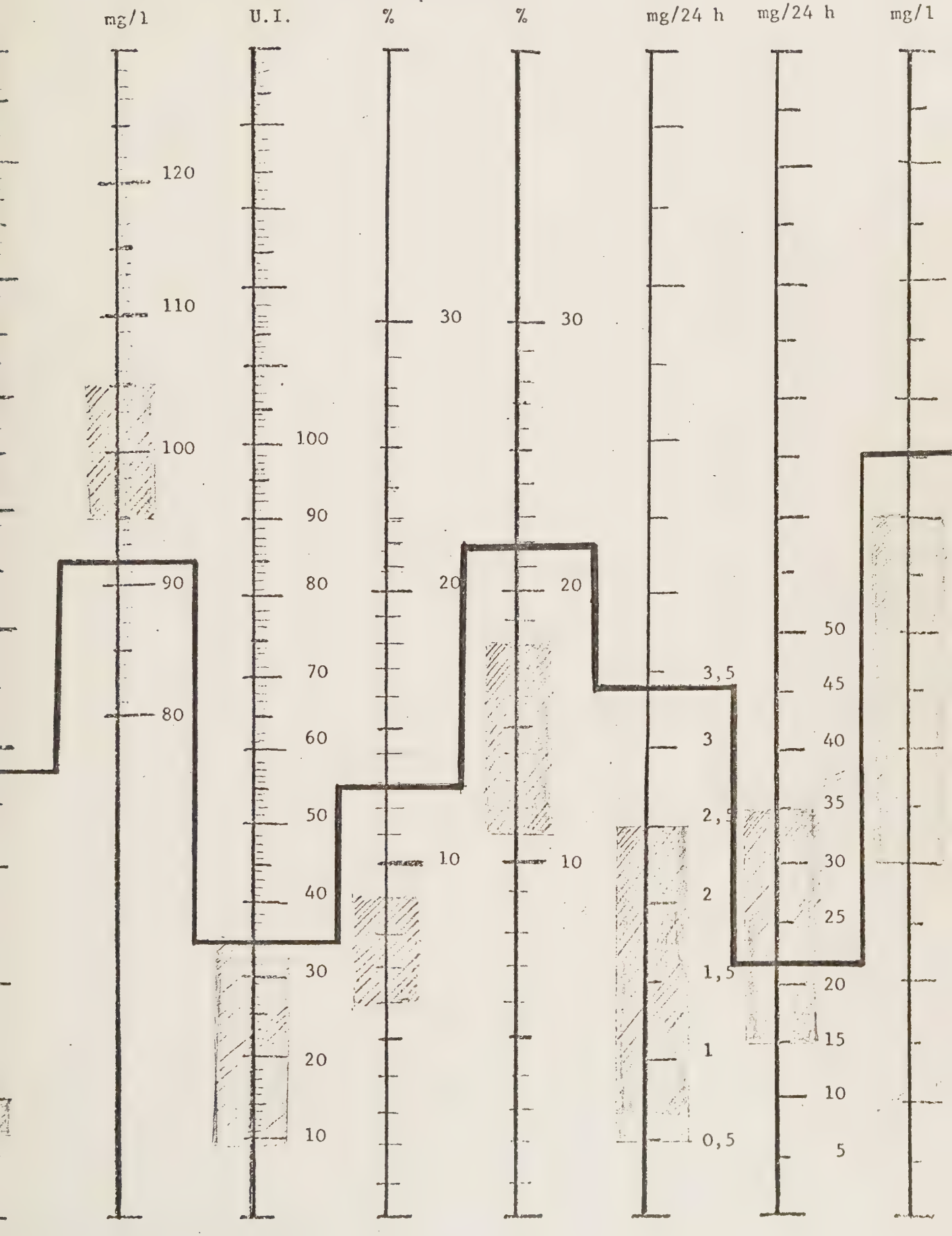
LE BIOGRAMME D'UN CANCER DU SEIN



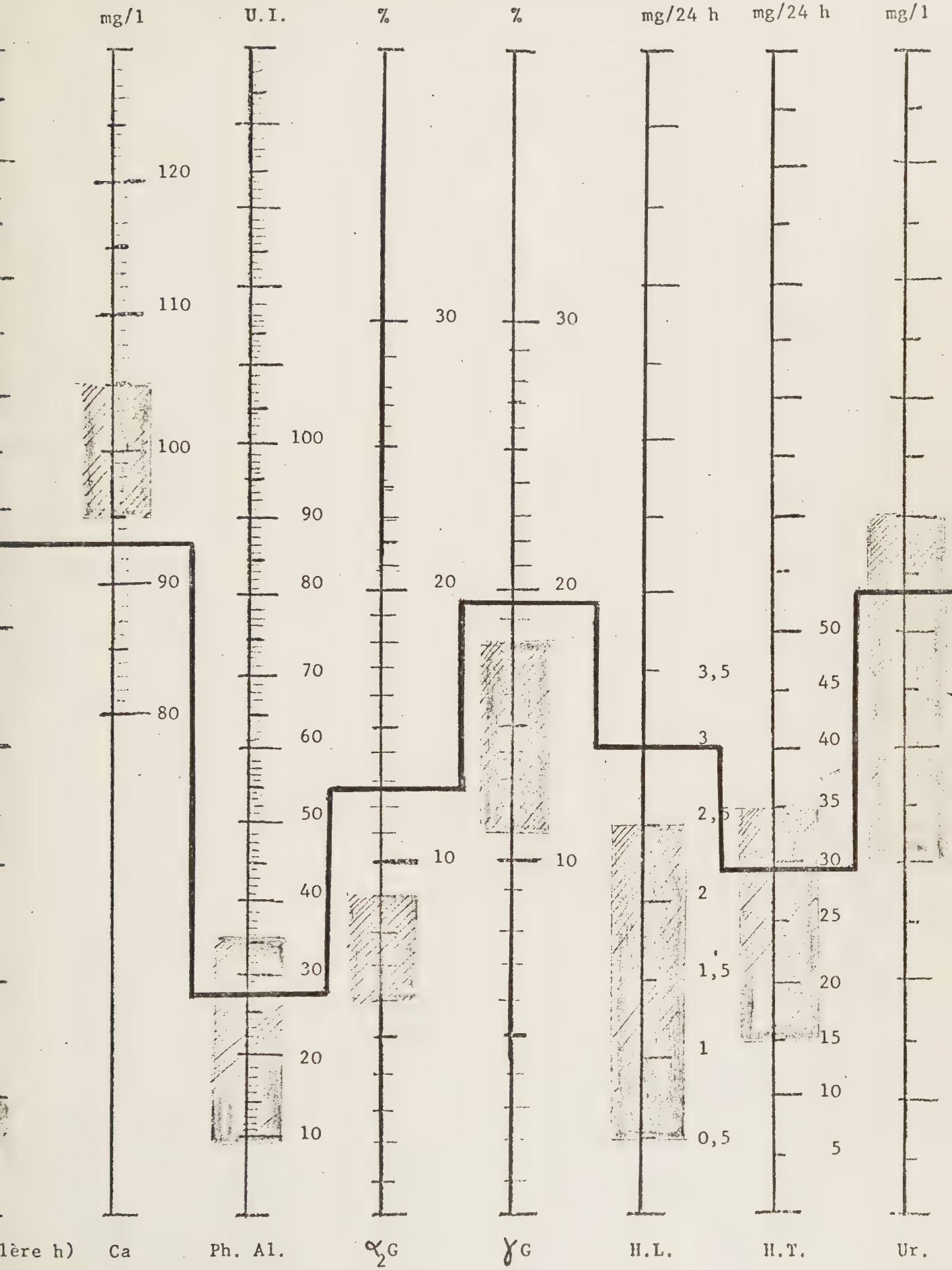
LE BIOGRAMME D'UN CANCER DE L'UTERUS



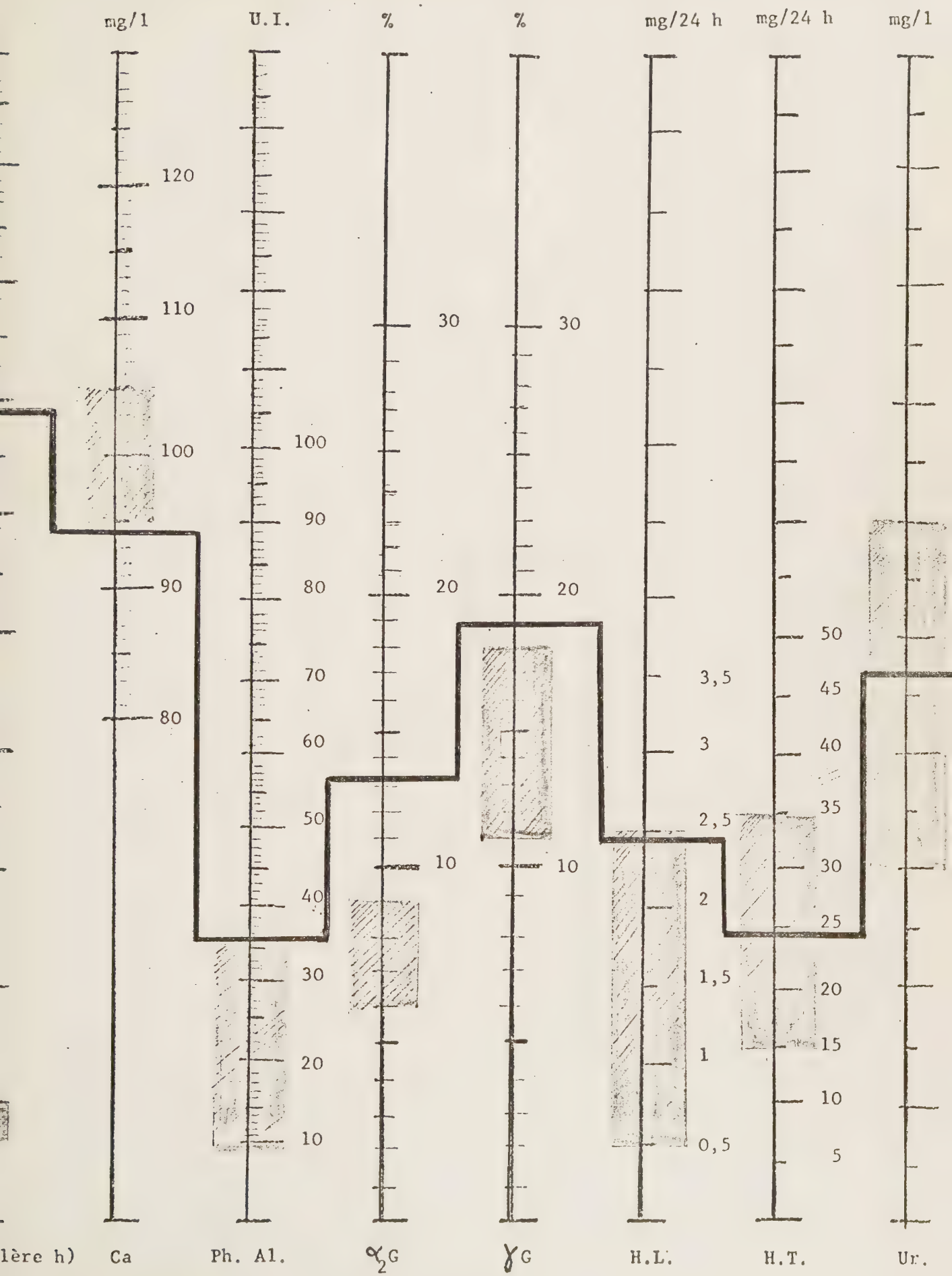
LE BIOGRAMME D'UN CANCER DE LA PROSTA



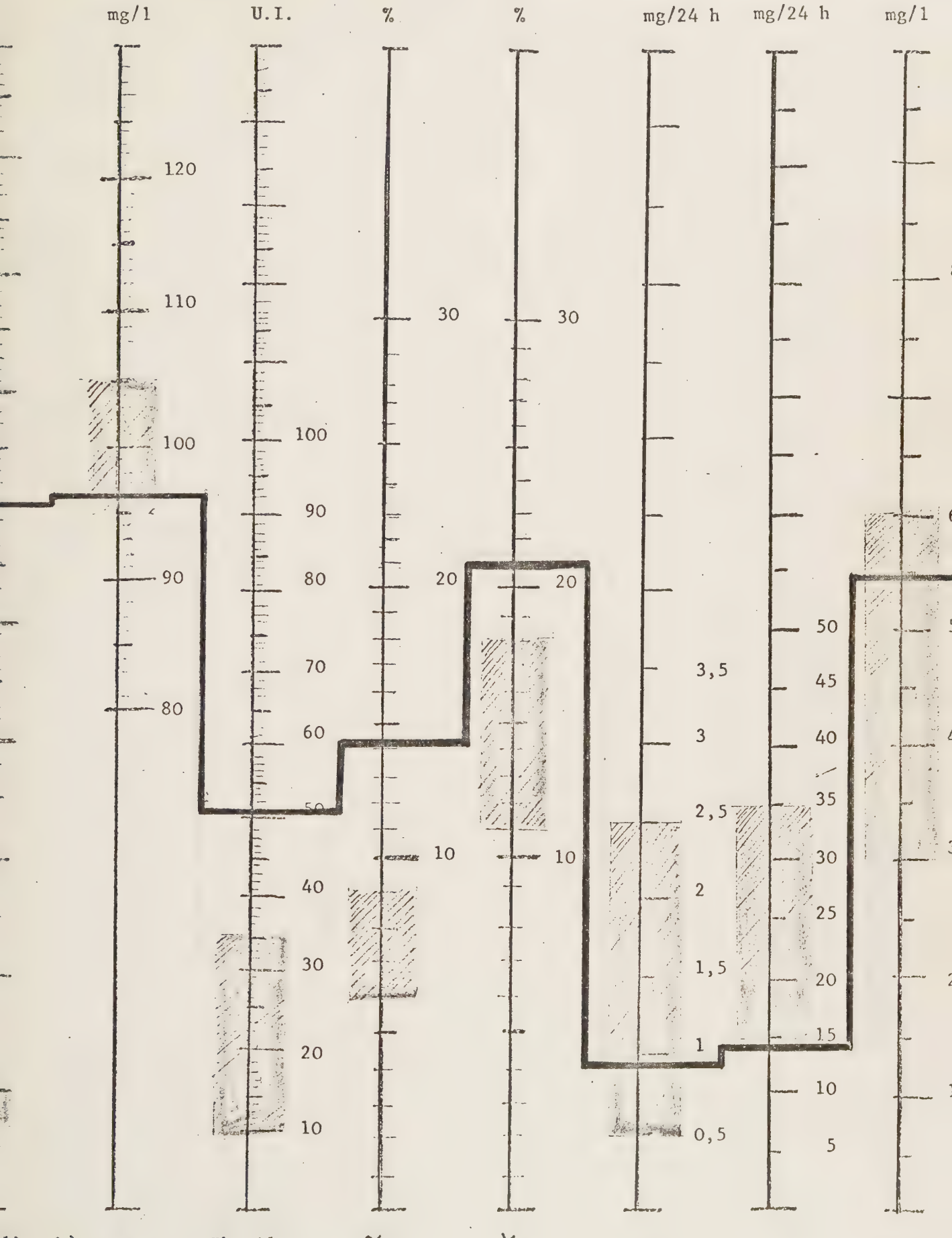
LE BIOGRAMME D'UN CANCER DE L'ESTOMAC



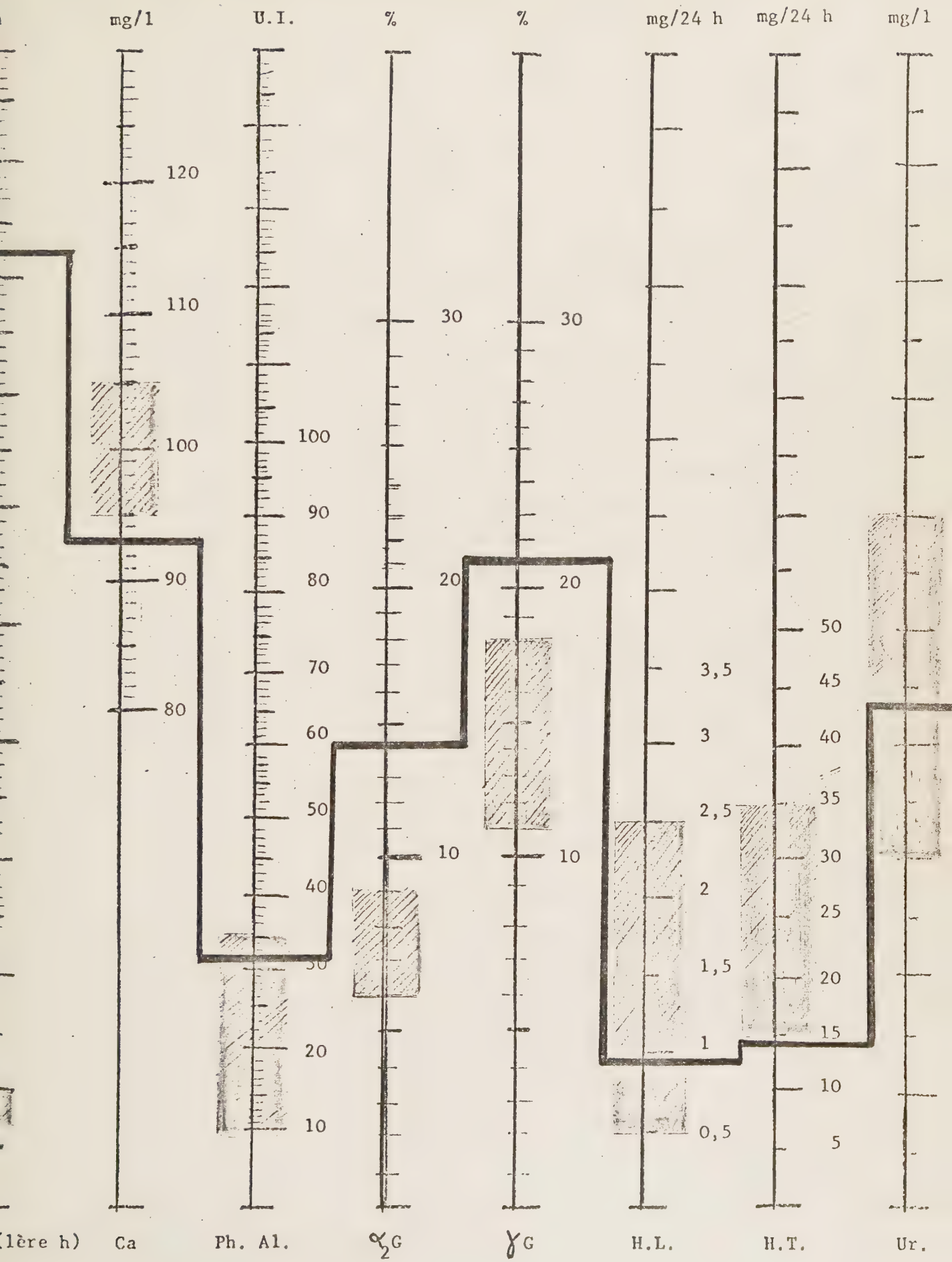
LE BIOGRAMME D'UN CANCER DU COLON



LE BIOGRAMME D'UN CANCER DU RECTUM



LE BIOGRAMME D'UN CANCER DU POUMON



CONCLUSIONS

1°) Depuis longtemps déjà, un grand nombre de tests biologiques ont été proposés pour dépister, ou confirmer, l'existence d'une tumeur maligne. Aucun de ces examens de laboratoire n'a pu être jusqu'à ce jour considéré comme absolument spécifique de l'état cancéreux ; mais la perturbation simultanée d'un certain nombre de ces tests apparaît comme hautement significative.

2°) Des six examens qui ont été systématiquement pratiqués, chez cent sujets cancéreux pris au hasard, trois nous paraissent particulièrement intéressants car leur perturbation a toujours été constante, quelle que soit la localisation primitive du cancer.

Ces trois examens sont : la vitesse de sédimentation globulaire, le dosage de la phosphatasémie alcaline et l'électrophorèse des protéines (avec en particulier la détermination du pourcentage des $alpha_2$-globulines et des gamma-globulines).

3°) A partir des résultats obtenus, nous avons pu établir plusieurs biogrammes sous la forme d'un graphique simple. L'analyse de ces graphiques nous a permis de remarquer que :

a) Lors d'une atteinte cancéreuse, quelle que soit la localisation tumorale primitive, la moyenne des résultats obtenus montre une vitesse de sédimentation globulaire de l'ordre de 60 mm à la première heure, une phosphatasémie alcaline de l'ordre de 36 unités internationales, et une augmentation des $alpha_2$-globulines de l'ordre de 13 % et des gamma-globulines de l'ordre de 20 %.

Les constantes normales du laboratoire qui a effectué ces examens sont :

- pour la vitesse de sédimentation de 5 à 10 mm à la première heure,
- de 9 à 35 unités internationales pour les phosphatases alcalines,
- de 6 à 9 % pour les alpha$_2$-globulines,
- et de 11 à 18 % pour les gamma-globulines.

b) Lors d'une atteinte cancéreuse avec métastases osseuses, ou lors d'un cancer évolué avec métastases multiples les perturbations obtenues sont encore plus nettes.

c) Enfin, l'analyse par localisation de la tumeur primitive nous permet, tout d'abord, de voir que les organes les plus souvent atteints sont, par ordre de fréquence décroissante : le sein, l'estomac, la prostate, le colon, l'utérus, le rectum et le poumon. Pour chaque localisation, nous avons de même retrouvé une augmentation des trois examens cités ci-dessus, mais il est à noter que nous trouvons dans trois localisations (estomac, prostate, sein) une augmentation de l'hydroxyprolinurie libre.

4°) Au terme de cette étude, nous croyons pouvoir estimer que, de même qu'il est maintenant devenu classique de réaliser un "bilan hépatique" devant tout subictère, ou un "bilan rénal" devant toute hypertension artérielle, un "bilan biologique de cancer" (B.B.C.) doit être demandé systématiquement devant tout sujet présentant des signes cliniques "d'imprégnation cancéreuse" : asthénie, anorexie, amaigrissement, anémie, fièvre prolongée inexpliquée etc...

5°) A notre avis, ce bilan biologique de cancer, facilement réalisable en médecine praticienne, doit comporter au moins : une vitesse de sédimentation globulaire, un dosage des phosphatases alcalines et une électrophorèse des protéines du sérum. Lorsque ces trois examens sont simultanément perturbés, cette association hautement suspecte devra faire rechercher avec beaucoup d'attention un cancer en poursuivant des investigations cliniques, biologiques et radiologiques, et cela d'autant plus que les chances de guérison (ou au moins de survie prolongée) des malades porteurs d'une tumeur maligne, augmentent en fonction de la précocité du diagnostic et donc de la mise en oeuvre de la thérapeutique.

TALBEAUX DES RESULTATS

N°	SEXE	AGE	LOCALISATION PRIMITIVE	METASTASE	mm/h VITESSE DE SEDIMENTATION
1	F.	71	SEIN	F / P	40 . 70. 130
2	F.	81	SEIN		46 . 75. 120
3	F.	60	SEIN	O	35 . 72. 122
4	F.	60	SEIN	O	48 . 75. 103
5	F.	73	SEIN	F	30 . 70. 115
6	F.	90	SEIN	P / O	43 . 79. 108
7	F.	96	SEIN		47 . 89. 109
8	F.	63	SEIN	O	55 .100. 135
9	F.	77	SEIN	O	75 . 88. 95
10	F.	75	SEIN		70 . 98. 123
11	F.	75	SEIN	F /O /O	55 . 89. 132
12	F.	81	SEIN		36 . 76. 114
13	F.	70	SEIN	P/ O	31 . 56. 97
14	R.	81	SEIN	F	60 . 90. 112
15	F.	63	SEIN		65 .130. 160
16	F.	71	SEIN	O /P /C	132 .158. 164
17	F.	51	SEIN	O /P /C	55 . 85. 120
18	F.	76	VAGIN		130. 32. 136
19	F.	74	VAGIN	O	125.137. 144
20	F.	58	VAGIN		112.120. 128
21	F.	75	VAGIN	PE	110.120. 125
22	F.	84	VAGIN		39. 70. 116
23	F.	60	VAGIN		33. 46. 90

mg/l CALCEMIE	Unités Internationales PHOSPHATASES ALCALINES	% ELECTROPHORESE ALPHA$_2$	% ELECTROPHORESE GAMMA	mg/24 h HYDROXYPROLINURIE TOTALE	mg/24 h HYDROXYPROLINURIE LIBRE	mg/l URICEMIE
95	129	7	25	15	0.8	58
92	22	12	20	19	1.5	54
100	64	18.3	14.1	26	3	60
99	53	11	20	22	2.2	52
99	29	22.9	10.8	17.5	6	52
108	30	14	8	41	2.3	51
102	35	15	20	15.3	0.9	40
89	20	15.2	10.3	19.7	4.6	43
111	70	12	18	42	3.1	65
100	76	14.8	39.1	....	...	48
99	44	10.2	10.2	....	...	52
95	44	11.2	17.6	....	...	45
97	365	12.2	18.2	14.6	3.9	49
105	19	16	12	....	...	72
110	30	11.4	11.4	....	...	60
91	48	15	34	....	...	61
102	126	10	14	....	...	55
101	32	30	20	....	...	62
93	30	15	18	....	...	60
103	42	16	23	....	...	58
105	35	10.6	17.5	....	...	45
98	19.5	7.6	15.4	....	...	48
103	32	10	24	....	...	55

N°	SEXE	AGE	LOCALISATION PRIMITIVE	METASTASE	mm/h VITESSE DE SEDIMENTATION
24	F.	61	OVAIRE		33 . 68 . 110
25	F.	74	OVAIRE		31 . 60 . 111
26	F.	78	OVAIRE		32 . 54 . 93
27	F.	62	OVAIRE		37 . 77 . 90
28	M.	79	PROSTATE	O	56 . 92 . 117
29	M.	69	PROSTATE	F	42 . 85 . 130
30	M.	74	PROSTATE	O / F	80 . 125. 130
31	M.	75	PROSTATE	O	29 . 50 . 107
32	M.	69	PROSTATE		20 . 50 . 104
33	M.	84	PROSTATE		23 . 60 . 117
34	M.	77	PROSTATE		22 . 45 . 108
35	M.	73	PROSTATE		31 . 53 . 96
36	M.	75	PROSTATE		46 . 77 . 107
37	F.	61	VULVE		55 . 94 . 102
38	F.	67	UTERUS	P / C	70 .104 . 130
39	F.	70	UTERUS		56 . 98 . 122
40	F.	56	UTERUS		50 . 95 . 110
41	F.	54	UTERUS		55 . 82 . 129
42	F.	78	UTERUS	C	57 . 84 . 123
43	F.	63	UTERUS	PE	77 .110 . 131
44	F.	64	UTERUS	C	64 . 96 . 122
45	F.	64	UTERUS	PE	52 . 88 . 127
46	M.	75	VESSIE		44 . 78 . 100
47	M.	58	VESSIE	O	84 .120 . 140

mg/l CALCEMIE	Unités Internationales PHOSPHATASES ALCALINES	% ELECTROPHORESE ALPHA$_2$	GAMMA	mg/24 h HYDROXYPROLINURIE TOTALE	LIBRE	mg/l URICEMIE
96	38	9.6	8.4	13	0.7	76
101	18	11	18	26.8	2.1	55
92	25.5	14.7	31.7	18	3.9	59
113	35	10	18	....	...	80
92	22.6	11.4	14.8	10	2.3	65
90	163	13.1	18.8	12	1.8	67
78	110	16.6	19.2	....	...	64
100	33.5	11.1	18.8	15	1	60
103	34.5	15	18.7	30	4.8	90
94	30.3	11.3	20.4	32.5	5.2	56
78	60	15.7	20.4	29	5	60
94	21	12.8	20.6	....	...	78
98	188	11	21	....	...	50
100	41	9.2	22.5	16	1	..
92	15	18.4	21.7	40	3.7	53
90	31	10.4	25.6	11	1.7	53
99	29	9.6	19.3	13	1.2	59
95	38.5	14	13	26	2.5	75
98	57	11	22	20.6	0.6	52
92	65	14	23	....	...	52
97	69	16	26	22	1.8	53
90	133	11	19	....	...	54
98	16	14.5	19.5	....	...	82
133	24	15	17	....	...	46

N°	SEXE	AGE	LOCALISATION PRIMITIVE	METASTASE	mm/h VITESSE DE SEDIMENTATION
48	F.	75	REIN		126 . 133 . 140
49	M.	72	POUMON		60 . 122 . 146
50	M.	71	POUMON	O / C	100 . 130 . 156
51	M.	79	POUMON		110 . 145 . 154
52	M.	64	POUMON		118 . 134 . 142
53	M.	66	POUMON		65 . 90 . 126
54	M.	76	POUMON		138 . 156 . 162
55	F.	85	PLEVRE		56 . 87 . 102
56	F.	51	BOUCHE		55 . 96 . 130
57	M.	46	BOUCHE		88 . 105 . 125
58	F.	73	LANGUE		38 . 62 . 131
59	F.	65	LANGUE		30 . 55 . 108
60	M.	63	AMYGDALE		42 . 80 . 115
61	M.	47	FOIE		45 . 100 . 142
62	F.	31	FOIE		107 . 126 . 100
63	F.	70	PANCREAS		18 . 28 . 67
64	F.	82	PANCREAS		65 . 86 . 111
65	F.	64	PANCREAS	F / P	91 . 110 . 120

mg/l CALCEMIE	Unités Internationales PHOSPHATASES ALCALINES	% ELECTROPHORESE ALPHA$_2$	% ELECTROPHORESE GAMMA	mg/24 h HYDROXYPROLINURIE TOTALE	mg/24 h HYDROXYPROLINURIE LIBRE	mg/l URICEMIE
90	30	13.2	20	22	1	34
98	12	12	20.5	10	1.2	45
...	48	15.7	17.1	16	0.6	..
90	40	15	21	....	...	25
101	5	15.4	25.5	14.8	0.6	60
...	35	12.7	19.7	....	...	36
84	49	16	24	15.3	0.8	51
...	33	13	28	15	0.2	..
97	58	16	23	18	2.5	..
98	59	11	27	....	...	60
95	37	9	16	26.3	1.4	..
103	96	15.4	15.4	....	...	32
...	32	10.1	13.1	9	2.1	39
95	140	10.8	13.6	22	9	96
87	38	11	19	45	2.1	..
90	44	10.2	18.6	24.5	5.6	25
90	84	12	16.7	28.2	4.1	63
104	175	12	20	....	...	73

N°	SEXE	AGE	LOCALISATION PRIMITIVE	METASTASE	mm/h VITESSE DE SEDIMENTATION
66	M.	73	OESOPHAGE		61 . 100 . 140
67	M.	39	OESOPHAGE		70 . 115 . 150
68	F.	89	OESOPHAGE		50 . 87 . 100
69	F.	57	RECTUM	F /P/ C	90 . 110 . 128
70	M.	81	RECTUM		35 . 55 . 100
71	M.	71	RECTUM		85 . 116 . 140
72	M.	59	RECTUM	F	66 . 102 . 132
73	M.	78	RECTUM		40 . 90 . 120
74	M.	57	RECTUM	C	80 . 140 . 160
75	F.	70	RECTUM		26 . 60 . 120
76	M.	26	COLON	O/ C/ F	63 . 96 . 130
77	F.	79	COLON	PE	32 . 75 . 98
78	F.	71	COLON	F	85 . 116 . 140
79	F.	65	COLON		34 . 68 . 113
80	M.	68	COLON		110 . 132 . 135
81	F.	57	COLON		30 . 72 . 100
82	M.	65	COLON	F / P	110 . 132 . 135
83	M.	70	COLON	P	90 . 137 . 161
84	M.	80	ESTOMAC		45 . 85 . 135
85	F.	89	ESTOMAC		33 . 65 . 100
86	F.	38	ESTOMAC	F	107 . 126 . 144
87	M.	67	ESTOMAC		35 . 78 . 136
88	F.	60	ESTOMAC	C	38 . 78 . 122
89	F.	56	ESTOMAC		49 . 56 . 117

mg/l CALCEMIE	Unités Internationales PHOSPHATASES ALCALINES	% ELECTROPHORESE ALPHA$_2$	GAMMA	mg/24 h HYDROXYPROLINURIE TOTALE	LIBRE	mg/l URICEMIE
100	26	14.8	16.6	15	0.2	34
103	34	15.8	18.3	....	...	41
94	35	10.2	19	....	...	90
98	64	17	17	12.5	1.1	58
95	39.5	11	23.7	16	0.9	42
92	27	21.6	25.2	15	0.4	25
90	76	16	26	....	...	98
96	37	10.5	11	....	...	38
98	85	12	21	....	...	55
104	32	12	24	....	...	67
95	160	13	15	30	0.5	50
90	26	7	17	22.2	0.6	..
92	27	21.6	25.2	15	0.4	26
93	11	18	20	20.1	0.2	79
104	53	11	16	17.5	5.9	41
104	14.4	7	12.5	50	3	49
94	71	15.2	22.2	17.5	5.9	53
83	50	14	24	....	...	32
97	47	12.2	24.5	13	0.8	48
94	35	10.2	19	36	6.8	..
86	59	13.4	24.8	45	2.1	45
87	18	13.2	20.8	28.5	4.3	..
86	14.5	11.6	18.2	18	0.6	5
99	15	9.6	19.3	13	1.2	57

N°	SEXE	AGE	LOCALISATION PRIMITIVE	METASTASE	mm/h VITESSE DE SEDIMENTATION
90	M.	79	ESTOMAC		65 . 91 . 124
91	F.	80	ESTOMAC		100 . 125 . 132
92	F.	89	ESTOMAC		53 . 83 . 100
93	M.	71	ESTOMAC		28 . 58 . 106
94	M.	66	ESTOMAC		70 . 137 . 161
95	M.	83	ESTOMAC		70 . 100 . 140
96	M.	52	ESTOMAC	F	75 . 103 . 116
97	F.	71	ESTOMAC		45 . 76 . 116
98	M.	71	ESTOMAC		40 . 82 . 125
99	M.	68	ESTOMAC		45 . 90 . 105
100	M.	70	ESTOMAC		88 . 103 . 130

Légende : P. : Poumon
C. : Cerveau
PE. : Péritoine
O. : Os
F. : Foie

mg/l CALCEMIE	Unités Internationales PHOSPHATASES ALCALINES	% ELECTROPHORESE ALPHA$_2$	% ELECTROPHORESE GAMMA	mg/ 24 h HYDROXYPROLINURIE TOTALE	mg/ 24 h HYDROXYPROLINURIE LIBRE	mg/l URICEMIE
92	12.6	16	23	22.4	3.7	36
90	10	13.7	19.2	16.8	2.5	58
84	15	20	22	69	5	36
105	62	12	20	....	...	54
102.	47	11	18	....	...	78
86	18	11.8	20.2	....	...	50
97	250	18	18	....	...	38
102	25	12	25	....	...	..
98	17	6.9	12.9	....	...	54
90	26	13	19.5	....	...	45
86	10	15.5	11	....	...	98

GENERALITES

AMATRUDA T.T., MULROW P.J., GALLACHE J.C., SAWYER W.H.

Carcinoma of the lung with inappropriate antidiuresis.
The New England J. of Med. 269, n° 41, pp. 544-549, 1963.

AMOUR-DEDIEU J.

Contribution à l'étude du diagnostic du cancer des os.
A propos de 360 cas observés en milieu rhumatologique.
Thèse Lyon, 1972.

ANONYME

Diagnostic tests for advanced cancer.
Brit. Med. J. 4, n° 5675, pp. 63-64, 1969.

ASTEDT B., SUANBERG L., NILSSON I.M.

Fibrin degradation product and ovary cancer.
Brit. Med. J. 4, n° 5785, pp. 458-459, 1971.

BERNHARDT

Zertsh. für Krebsforch. 38, pp. 450-461, 1933.

BOTELHO

5ème Congr. Intern. Cancer - Paris 1950.

BRDICKA R.

Acta Union Intern. contre cancer. 3, pp. 13-30, 1938.

CHEVREL-BODIN, CORMIER M.

Bull. Assoc. Franç. Et. Cancer, 22, pp. 678-691, 1933.

CHRETIEN J., CHAHINIAN Ph.

Fréquence actuelle du cancer bronchique.
Données épidémiologiques et facteurs étiologiques.
Rev. du Prat. 23, n° 13, pp. 1113-1129, 1973.

DARGENT M. et coll

Les métastases osseuses
Rev. du Prat. 19, n° 16, pp. 2467-2502, 1969.

DARGENT M., DREVON B.

Action of synthetic oestrogens on human blood Ca level - 4'4 - dihydroxy α, β diethyldiphenylethane.
C.R. Soc. Biol. 144, pp. 865-7, 1950.

DEGENNES L., BRICAIRE H., LEPRAT J.

Les syndromes endocriniens paranéoplasiques - II Hyperthyroïdies et endocrinopathies diverses.
Presse Med. 70, n° 46, pp. 2137-2139, 1962.

DENIS Ph.

Alpha foetoprotéines et hépatopathies.
Thèse ROUEN 1972.

DREVON B.

Le "diagnostic chimique" des états cancéreux - Réflexions sur quelques méthodes de Laboratoire.
Biol. Med. 13, n° 4, pp. 382-433, 1953.

DREVON B.

C.R. Soc. Biol. 140, pp. 870-872, 1946.

FAULK WP.

Analyse dans Med. Mondiale, n° 121, pp. 15, 1973.

FAUVET J.

Les métastases cancéreuses.
Rev. du Prat. 10, n° 22, pp. 2387-2402, 1960.

FEKETE F., CLOT P.

Les métastases hépatiques.
Rev. du Prat. 21, n° 15, pp. 2565-2581, 1971.

FREUND, KAMINER

Wien Klin. Woch. 34, pp. 1221-1223, 1910.

GOY G., POLONOVSKI M.

Ann. Biol. Clin. 2, pp. 15-17, 1944.

HUGGINS CB., MILLER G M., JENSEN E.V.

Thermal coagulation of serum proteins deficient coagulation in cancer and the iodoacetate index.
Canc. Res. 9, pp. 177-182, 1949.

HUGGINS CB., CLEVELAND AS., JENSEN E.V.

Thermal coagulation of serum in diagnosis.
J. Amer. Med. Assoc. 143, pp. 11-15, 1950.

HUGGINS Ch., TALAIA Y P.

J. Biol. Chem. 159, pp. 399-410, 1945.

LEBACQ, MARCQ.

Fonction surrénalienne dans le cancer bronchique.
J. Français Med. Chir. Thoracique 22, 1968.

MAY-LEVIN F., ROUESSE J., BRULE G.

Dépistage des métastases des tumeurs malignes.
G.M.F. 80, n° 8, pp. 1247-50, 1973.

MENAGE J.J. (QUINCKLER - SCHWARTZ)

Endocrinopathies paranéoplasiques.
Rev. du Prat. 23, n° 11, pp. 941-952, 1973.

MENKES G.

Application of pentolysis to diagnosis of cancer.
Helv. Med. Acta 18, pp. 125-41, 1951.

MIDER CB., ALLING E.L., MORTON JJ.

Effect of neoplastic and alleed diseases on the concentration of the plasma proteins.
Cancer 3, n° 1, pp. 56-65, 1950.

OBERLING C.

Le cancer.
3ème Ed. Gallimard - Paris 1954 (378 pages)

PASTOSE J.O.

Analyse dans Med. Mondiale n° 105, 1972.

PRESTON J.A., TROXEL D.B.

Analyse dans l'article : Serobiogramme, Biopsie chimique.
Med. Mondiale, Suppl., n° 100, pp. 5-13, 1972.

ROCHE J., VANTHOAL N., MARCELET J., DESRUISSEAUX G., .

C.R. Soc. Biol. 141, pp. 1251-1252, 1947.

ROCHE J., VANTHOAL N., MARCELET J., DESRUISSEAUX G., DURAND S.

Inversion of activation of alkaline phosphatase of serum in the normal state, in various pathologic conditions and especially in cancer.
C.R. Soc. Biol., 140, pp. 632-634, 1946.

ROFFO A.H.

Bol. Inst. Exp. para el estud. y trat-del cancer, 2, pp. 709-791, 1925.

SAEGESSER F.

Chirurgie carcinologique et prévention des tumeurs malignes ; interventions chirurgicales inutiles.
Actua Informations med. Med. Hyg. 5, n° 8, pp. 6-8, 1973.

SCHWARTZ W.B., BENNETT W., CURELOP S., BARTIER F.C.

Syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone.
Am. J. Med. 23, pp. 529-542, 1957.

SEIBERT F.B., SEIBERT M.V., ATNO A.J., CAMPBELL H.W.

Protein and polysaccharide content of serums in tuberculosis sarcodosis and carcinoma.
J. Clin. Investig. 26, pp. 90-102, 1947

SHAPIRA

Analyse dans Médecine Mondiale n° 124, p. 13, 1973.

TURKINGTON R.

Ectopic production of Prolactin.
The New Engl. J. of Med. n° 26, 1971.

WALTON A.C.R.

QUART J. Med. 2, pp. 79-115, 1933.

WELTMNNN O.

Med. Klin. 26, pp. 240-245, 1930.

WINCKLER A.W., CRANKSHAW O.F.

Chloride depletion in conditions other than ADDISON'S disease.
J. Clin. Investigation 17, pp. 1-6, 1938.

VITESSE DE SEDIMENTATION

ANONYME

Sedimentation-rate in malignancy.
The Lancet, I, 7272, pp. 94, 1963.

BARBIER J., PIQUET G.

Manuel de sédimentation sanguine.
Sédimentation et cancer.
Ed. Masson, pp. 71-74, 1950.

BERESFORD O.D.

The role of the sedimentation rate in the diagnosis of malignancy.
Canad. Med. Assoc. J., 67, pp. 347-348, 1952.

BROUDEUR P.

Contribution à l'étude de la vitesse de sédimentation sanguine dans le cancer.
Thèse Lyon 1946.

DURAND H., BUFFET C., ETIENNE J.P.

Vitesse de sédimentation supérieure à 100 mm à la première heure. Etude d'une série de 150 cas.
Sem. des Hôp. Paris, 47, 24, pp. 1569-1574, 1971.

FAHRAEUS R.

The suspension stability of the blood.
Acta Med. Scand. 55, pp. 1-22 , 1921.

PEYMANN M.A.

The effect of malignant disease on the erythrocyte sedimentation rate.
Brit. J. Cancer, 16, pp. 56-71, 1962.

PIESTRAK J., BACHURA B., SURMACZ Z., DZIEDZICL

Bardzo wysoki (trzycyfrowy) Odczyn Biernadkiego u chorych w Szpitalu Wojewodzkim w Kielcach w Latach.
PRZEGLAD LEKARSKI, 27, 12, pp. 668-669, 1970.

ROUBIER Ch.

Traité de Médecine 5 - La cancer pleuro-pulmonaire.
Ed. Masson, Paris 1948, p. 713-760.

WALTON A.C.R.

Quart. J. Med., 2, pp. 79-115, 1933.

ZACHARSKI L.R., KYLE R.A.

Significance of extreme elevation of erythrocyte sedimentation rate.
JAMA, 202, 4, pp. 264-66, 1967.

CALCEMIE

BOUR H.

Le syndrome hypercalcémie et ses causes.
Rev. du Prat., 20, n°17, pp. 2811-2816, 1970.

CABAU A., DUBOST C., LEPRAT J.

Les hypercalcémies dites paranéoplasiques. A propos d'un cas simulant une hyperparathyroïdie aiguë.
Rev. Fr. End. Clin., 9, pp. 213-228, 1968.

CONNOR T.B., THOMAS W.C., HOWARD J.E.

The etiology of hypercalcemia associated with lung carcinoma.
J. Clin. Invest., 35, p. 697, 1956.

COUDERC JJ., SALVADOR M., MARCO J., GAILLEMIN C., DARDENNE P.

Hypercalcémie paranéoplasique de découverte fortuite, premier symptôme d'un cancer du rein.
Rev. Med. Toulouse, 8, 8, pp. 713-723, 1972.

DARGENT M., BRUNAT M., COLON J., DUTOU L., LAHNECHE B., MAYER M., NOEL P., POMMATAU E.

Les métastases osseuses.
Rev. du Prat., 19, n° 16, pp. 2467-2502, 1969.

GALASKO C.S.B., LANBURN J.

Hypercalcaemia in patients with advanced mammary cancer.
Brit. Med. J. 3, n° 5774, pp. 573-577, 1971.

GRIBOFF S.I., HERRMANN J.B., SMELIN A., MOSS J.

Hypercalcemia secondary to bone metastases from carcinoma of breast. Relation ship between serum calcium and alkaline phosphatases values.
J. Clin. Endocrinol. Metab., 14, pp. 378-388, 1954.

GUTMAN A.B., TYSON T.L., GUTMAN E.B.

Arch. Intern. Med. 57, p. 379, 1936.

HENRARD J.C.

Les hypercalcémies
Presse Méd. 79, n° 45, pp. 2023-2025, 1971; n° 50, 24/11/1971.

KENNEDY B.S., NATHANSON L. TL., TIBETTS D.M., AUB J.C.

Biochemical alterations during steroïd hormone therapy of advanced breast cancer.
Amer. J. Med., 19, pp. 237-249,1955.

KLEMPERER P.

Parathyroïd hyperplasia and bone destruction in generalized carcinomatis.
Surg. Gynec. Obstet. 36, n° 11, pp. 1223, 1928.

LAFFERTY F.W.

Pseudo-hyperparathyroïdism.
Med. 45, pp. 247-260, 1966.

LAURENT C., CAMUS J.L.

Hypercalcémies parathyroïdiennes.
Rev. du Prat. 20,n° 17, pp. 2819-2834, 1970.

LUCAS P.F.

Acute hypercalcemia from carcinomatosis without bone metastasis.
Brit. Med. J. pp. 1330, 1331, 1960.

PLIMPTON G.H., GELHORN A.

Hypercalcemia in malignant disease without evidence of bone destruction.
Amer. J. Med. 21, pp. 750, 1956.

RAVAULT P.P., LEJEUNE E., BOUVIER M., TOURNIAIRE J., BERTRAND J.N.

Le cancer secondaire des os en pratique rhumatologique.
Etude clinique et radiologique à propos de 180 observations.
Rev. Lyon de Med. 13, 727,1964.

RYCKEWAERT A., DE SEZE S., LANHAM C., HIOCO D., MIRAVET L., BIEDER C.

Les perturbations phosphocalciques au cours des cancers secondaires des os à forme ostéolytique.
Path. Biol. 13, n° 23-24, pp. 1180-1187, 1965.

VIGNON G., MEUNIER P., CIBERT M.

Les cancers secondaires des os à forme condensante.
Rev. du Prat., 21, n° 23, pp. 3419-3435, 1971.

MANIGAND G.

L'hypercalcémie des cancers et des hémopathies.
Rev. du Prat., 20, n° 17, pp. 2853-2865, 1970.

LES PHOSPHATASES ALCALINES

FRANSEEN C.C., Mc LEAN R.

Phosphatase activity of tissues and plasma in tumors of bone.
Am. J. Cancer, 24, p. 299, 1935.

GRIBOFF S.I., HERRMANN J.B., SMELIN A., MOSS J.

Hypercalcemia secondary to bone metastases from carcinoma of breast. Relation Ship between serum calcium and alkaline phosphatases values.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 14, pp. 378-388, 1954.

GUTMAN A.B.

Serum alkaline phosphatase activity in the skeletal and hepatobiliary systems.
Am. J. Med. 27, p. 875, 1959.

HIGASHINO K., HASHINOTSUME M., KANG K.Y., TAKAHASHI Y., YAMAMURA Y.

Studies on a variant alkaline phosphatase in sera of patients with hepatocellular carcinoma.
Clin. Chim. Acta. 40, n° 1, p. 67-81, 1972.

LEJEUNE E., BOUVIER M., RUITTON P., QUENEAU P., FLECHAIRE A., LAMBERT

Etude du dosage couplé des phosphatases alcalines et de le 5'nucléotidase en pathologie osseuse.
Lyon Med. 228, n° 15, pp. 229-235, 1972.

MENDELSOHN M.L., BODANSKY O.

The value of liver function tests in the diagnosis of intrahepatic metastases in the nonicteric cancer patient.
Cancer 5, p. 1, 1952.

MENKES C.J., PEYNET, HERREMAN G., GENTIL Cl., CANAL J., ALBOT G.

Table ronde sur les phosphatases alcalines.
G. Med. de France 79, n° 11, pp. 1703-1709, 1972.

NAKAYAMA T., YOSHIDA M., KITAMURA M.

L Leucine sensitive heat stable alkaline phosphatase isoenzyme detected in a patient with pleuritis carcinomatis.
Clin. Chim. Acta 30, n° 2, pp. 546-547, 1970.

NATHANSON L., FISHMAN W.H.

New observations on the Regan isoenzyme of alkaline phosphatase in cancer patient.
Cancer 27, p. 1388-1397, 1971.

RYCKEWAERT A., DE SEZE S., LANHAM C., HIOCO D., MIRAVET L., BIEDER C.

Les perturbations phosphocalciques au cours des cancers secondaires des os à forme ostéolytique.
Path. Biol. 13, n° 23-24, pp. 1180-1187, 1965.

SHONK C.E., BOXER GE Ch.

Enzymology of solid human tumors.
Methods in Cancer Research. 3, Ch. 13, p. 650, 1967.

SKILLEN A.W., FIFIELD R.D., SHERAIDAMG S.

Serum alkaline phosphatase isoenzyme patterns in disease.
Clin. Chim. Acta 40, n° 1, pp. 21-25, 1972.

STOLBACHL L., KRANT M.J., FISHMAN W.H.

Ectopic production of alkaline phosphatase isoenzyme in patients with cancer.
New Engl. J. Med. 281, n° 14, pp. 757-762, 1969.

TAKAMORI T.

Physiological and pathological studies of phosphatases.
IV - Biochemical and histochemical investigations on phosphatase activities in human tumor tissues.
Kumamoto Daigaku Taishitsu Igaki Kenkyusho Hokoku, 11, pp.313-332, 1961.
Analyse dans "Methods in Cancer Research" 2, p. 650
edited by HARRIS BOSCH - Academic Press New-York, London 1967.

DELMON G., BLANQUET P., RABIN R.

La microélectrophorèse sur papier chez les cancéreux.
Ann. Biol. Clin. 12, n° 1 - 2, pp. 46-52, 1954.

FABREGOULE M., BROUTIN J.M., LEBAS F.

Protides sériques et sénescence.
Antenne Med., 7, n° 6, pp. 363-371, 1972.

GIRARD M., DECHOSAL J., ROUSSELET F.

Pratique d'électrophorèse sur papier en biologie clinique.
Doin Ed. Paris, VIII, pp. 182-183, 1958.

GRENEY H., GRENEY J., SPEHLER H., LE GAL Y.

Augmentation des alpha$_1$-globulines sériques dans les épithéliomas.
Presse Med., 79, n° 27, p. 1238, 1971.

HAPPERT J.L.

Pathologie comparée du cancer broncho-pulmonaire chez l'homme et chez la souris.
Thèse Médecine de Paris, 1961.

KOURILSKY R., DECROIX G., DUWOOS H.

Les problèmes posés par l'étude de la vitesse de sédimentation globulaire dans les cancers broncho-pulmonaires.
Ann. de Med., 52, n° 7, pp. 673-695, 1951.

LE BLAYE O., LEFESVRE A., GLUZAN R., LEVILLAIN R.

Profil des immunoglobulines sériques (IgG, IgA, IgM) chez 100 cancéreux.
Concours Med., 94, n° 27, pp. 5217-5224, 1972.

PIERON R., JAGUEUX M., FERNET M., BOUSSER P., HOMBERG J.C., LESOBRE B., BROSSEL S.

Immunoglobuline pathologique IgG et endocardite verruqueuse au cours d'un cancer du rein.
Sem. Hôp. Paris, 49, n° 13, pp. 935-940,1973.

POLONOVSKI M., BOULANGER P., MACHEBOEUF M., ROCHE J.

Biochimie médicale, XIII
Les protéines du sérum sanguin, pp. 735-776. MASSON Ed. PARIS 1961.

L'HYDROXYPROLINURIE

BONADONNA G., MERLINO M.J., LAIRDMYERS W.P., SONENBERG M.

Urinary hydroxyproline and calcium metabolism in patients with cancer.
The New Engl. J. of Med. 275, n° 6, pp. 298-305,1966.

COTTIN S., PROST A., GUILBAUD J.P.

Intérêt de l'hydroxyprolinurie en rhumatologie.
Ouest Med. 25, n° 20, pp. 2049-2055, 1972.

COURVOISIER B., ZENDER R.

Etude de l'hydroxyprolinurie dans les affections du squelette. Ses corrélations avec les autres paramètres du métabolisme osseux.
Schweiz. Med. Wschr. 102, n° 5, pp. 160-166, 1972.

GRUSON M., RYCKEWAERT A., HIOCO D., LANHAM C., DESEZE S.

L'hydroxyprolinurie au cours des cancers secondaires des os.
Path. Biol. 14, n° 3-4, pp. 210-215, 1966.

GUZZO C.E., PACHAS W.N., PINALS R.S., KRANT M.J.

Urinary hydroxyproline excretion in patients with cancer
Cancer, 24, n° 2, pp. 382-387, 1969.

HOSLEY H.F., TAFT E.

Hydroxyproline excretion in cancer.
Proc. Am. Ass. Cancer Res. 6, 30,1965.

PLATT W.D., DOOLITLE L.H., HARSTHORN J.W.S.

Urinary hydroxyproline excretion in metastatic cancer of bone.
New Engl. J. Med. 271, p. 287, 1964.

RUBEIGNI M., RAVENNI G., DEL GIOVANE L.

Aumento dell eliminazione urinaria dell idrossiprolina nei processi osteolitici.
Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 38, n° 18, pp. 877-878, 1962.

CAMUS J.P., LAVEANT-HEBRARD C.

Aux frontières de la goutte : Conduite à tenir en présence d'une hyperuricémie isolée.
Cahiers de Méd., 11, n° 7, pp. 641-645,1970.

FAVRE R., KLEISBAUER J.P., LAVAL P., RATHELOT P.

Corrélations entre la courbe de croissance tumorale, le taux de l'uricémie, et la sensibilité thérapeutique.
Presse Méd. 79, n° 30, 1971.

HALL A.P., BARRY P.E., DAWBAR T.R., Mc NAMARA P.M.

Epidemiology of gout and hyperuricemia.
A long-term population study.
Am. J. Med., 42, n° 1, pp. 27-37, 1967.

RYCKEWAERT A.

Valeur diagnostique de l'hyperuricémie.
Presse Med. 76, n° 49, pp. 2319 - 2322, 1968.

SERRE H., SIMON L.

Les gouttes secondaires.
Revue du Prat., 19, n° 26, pp. 3783-3794, 1969.